

**Stereochemie kationischer
Fragmentierungsreaktionen**

DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Abteilung für Chemie
der Ruhr-Universität Bochum

von

KLAUS ZANDER
aus Essen

Bochum 1988





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543113_0028

Stereochemie kationischer Fragmentierungsreaktionen

DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Abteilung für Chemie
der Ruhr-Universität Bochum

von

KLAUS ZANDER
aus Essen

Bochum 1988

Berichterstatter:

Mitberichterstatter:

Tag der mündlichen Prüfung:

Prof. Dr. W. Kirmse

Prof. Dr. W. R. Roth

30. Juni 1988

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Experimente wurden
in der Zeit von November 1985 bis Januar 1988 unter der
Leitung von

Herrn Prof. Dr. W. Kirmse

am Lehrstuhl für organische Chemie II der Ruhr-Universität
Bochum durchgeführt.

Herrn Prof. Dr. W. Kirmse danke ich herzlich für die Unter-
stützung und wissenschaftliche Anleitung bei der Durchführung
dieser Arbeit.

für meine Mutter
und
für Andrea

Inhaltsverzeichnis

<u>Theoretischer Teil</u>	<u>Seite</u>
1. Einleitung	1
2. Aufgabenstellung	15
3. 6,6-Dimethylbicyclo(3.1.1)hept-2-yl-kation	16
3.1 6-syn-Methyl-D ₃ -6-anti-methylbicyclo(3.1.1)- heptan-2-on-tosylhydrazon <u>71-D₃</u>	16
3.2 Photolyse des Tosylhydrazons <u>71-D₃</u>	24
3.3 Reaktionsverlauf	25
3.4 Konfigurationszuordnung und Stereochemie	30
4. anti-5-Methylbicyclo(2.1.1)hex-2-yl-kation	33
4.1 (1R,4R,5R)-anti-5-Methylbicyclo(2.1.1)hexan- 2-on-tosylhydrazon <u>130</u>	33
4.1.1 Enantiomere Reinheit und Konfiguration von (1R,4R,5R)-anti-5-Methylbicyclo(2.1.1)hexan- 2-on-tosylhydrazon <u>130</u>	34
4.2 Photolyse des Tosylhydrazons <u>130</u>	36
4.3 Reaktionsverlauf	36
4.4 Konfigurationszuordnung und Stereochemie	40
4.4.1 Enantiomere Reinheit von 1-(3-Cyclopenten-1- yl)ethanol <u>148</u>	40
4.4.2 Konfiguration von 1-(3-Cyclopenten-1-yl)- ethanol <u>148</u>	40
4.5 endo-(1R,4R,5R)-anti-5-Methylbicyclo(2.1.1)- hex-2-yl-4-brombenzolsulfonat <u>163</u> und exo- (1S,4S,5S)-anti-5-Methylbicyclo(2.1.1) hex- 2-yl-4-brombenzolsulfonat <u>164</u>	45
4.5.1 Enantiomere Reinheit und Konfiguration der Brosylate <u>163</u> und <u>164</u>	46
4.6 Solvolyse der Brosylate <u>163</u> und <u>164</u>	47
4.6.1 exo- und endo-anti-5-Methylbicyclo- (2.1.1)hex-2-yl-4-brombenzolsulfonat-Gemische <u>164/163</u>	48

	<u>Seite</u>
4.7	Reaktionsverlauf 50
4.8	Stereochemie 50
5.1	3-Cyclopentenmethylketontosylhydrazon <u>165</u> 53
5.2	Photolyse des Tosylhydrazons <u>165</u> 53
5.3	2-(3-Cyclopenten-1-yl)acetaldehydtosyl- hydrazon <u>169</u> 53
5.4	Photolyse des Tosylhydrazons <u>169</u> 54
5.5	Diskussion zu Kapitel 5 55
6.	Zusammenfassung 57

Experimenteller Teil

7.	Geräte und Betriebsbedingungen 60
8.	Reaktionen zu Kapitel 3 64
8.1	Nopinon <u>66</u> 64
8.2	cis-Nopinol <u>67</u> 65
8.3	9-Methyl-7-oxa-bicyclo(4.3.0.0 ^{3,9})nonan <u>68</u> 66
8.4	9-Methyl-8-oxo-7-oxatricyclo(4.3.0.0 ^{3,9})- nonan <u>69</u> 67
8.5	8-Hydroxy-8-D ₂ -cis-nopinol <u>70-D₂</u> 68
8.6	9-Methyl-7-oxatricyclo(4.3.0.0 ^{3,9})nonan- 8-D ₂ <u>68-D₂</u> 69
8.7	8-D ₃ -cis-Nopinol <u>67-D₃</u> 70
8.7.1	Darstellung von Lithium-tri-tert.-butoxy- aluminiumdeuterid 73
8.8	8-D ₃ -Nopinon <u>66-D₃</u> 73
8.9	6-syn-Methyl-D ₃ -6-anti-methylbicyclo- (3.1.1)heptan-2-on-tosylhydrazon <u>71-D₃</u> 75
8.10	Photolyse des Tosylhydrazons <u>71-D₃</u> 76
8.11	Monotosylierung und Reduktion des 8- Hydroxy-cis-nopinols <u>70</u> 78
8.12	8-Benzoyloxy-cis-nopinol <u>77</u> 79

	<u>Seite</u>
8.13 8-Benzoyloxynopinyl-2-exo-methoxy- ethoxymethylether <u>78</u>	81
8.13.1 Darstellung des Triethylammoniumsalzes (MEM-N ⁺ Et ₃ Cl ⁻)	82
8.14 8-Hydroxynopinyl-2-exo-methoxyethoxy- methylether <u>79</u>	83
8.15 8-Tosyloxynopinyl-2-exo-methoxyethoxy- methylether <u>80</u>	84
8.16 Reduktion des Tosylats <u>80</u>	85
8.17 Abspaltung der MEM-Schutzgruppe von Ether <u>81</u> mit TiCl ₄	86
8.17.1 Reaktion von cis-Nopinol <u>67</u> mit TiCl ₄	87
8.17.2 endo-3,3-Dimethylbicyclo(2.2.1)heptan- 2-ol <u>82</u>	87
8.17.3 Abspaltung der MEM-Schutzgruppe von Ether <u>81</u> mit ZnBr ₂	88
8.18 Nopinyl-2-exo-methoxyethoxymethylether <u>81</u>	88
8.19 8-Benoyloxynopinyl-2-exo-dimethyl-tert.- butylsilylether <u>84</u>	89
8.20 8-Hydroxynopinyl-2-exo-dimethyl-tert.- butylsilylether <u>85</u>	90
8.21 8-Tosyloxynopinyl-2-exo-dimethyl-tert.- butylsilylether <u>86</u>	91
8.22 Reduktion des Tosylats <u>86</u>	93
8.23 Nopinyl-2-exo-dimethyl-tert.-butylsilyl- ether <u>87</u>	93
8.24 Abspaltung der Schutzgruppe von Silyl- ether <u>87</u>	94
8.25 8-Benzoyloxynopinyl-2-exo-tetrahydro- pyranylether <u>89</u>	95



	<u>Seite</u>
8.26 8-Hydroxynopinyl-2-exo-tetrahydro- pyranylether <u>89</u>	96
8.27 Darstellung und Reduktion von 8-Tosyloxy- nopinyl-2-exo-tetrahydropyranylether <u>90</u>	97
8.28 Nopinyl-2-exo-tetrahydropyranylether <u>91</u>	99
8.28.1 Spaltung des Pyranylethers <u>91</u>	100
8.29 Darstellung und Reduktion des 8-Brom- nopinyl-2-exo-tetrahydropyranylethers <u>90a</u>	100
8.30 8-Benzoyloxynopinon <u>93</u>	100
8.31 8-Benzoyloxy-2,2-dimethoxynopinan <u>96</u>	102
8.32 8-Hydroxy-2,2-dimethoxynopinan <u>97</u>	103
8.33 Darstellung und Reduktion des 8-Tosyloxy- 2,2-dimethoxynopinan <u>98</u>	104
8.34 2,2-Dimethoxynopinan <u>99</u>	105
8.35 8-Benzoyloxy-2-methylenopinan <u>100</u>	106
9. Reaktionen zu Kapitel 4	108
9.1 1,5-Heptadien-4-ol <u>124</u>	108
9.2 1,5-Heptadien-4-on <u>125</u>	109
9.3 anti-5-Methylbicyclo(2.1.1)hexan-2-on <u>126</u>	110
9.4 anti-5-Methylbicyclo(2.1.1)hexan-2- ol <u>128,129</u>	112
9.4.1 exo/endo-Alkoholgemische <u>129/128</u>	115
9.5 Hefe-Reduktion von anti-5-Methylbicyclo- (2.1.1)hexan-2-on <u>126</u>	116
9.6 (+)-(1R,4R,5R)-anti-5-Methylbicyclo(2.1.1)- hexan-2-on <u>126</u>	118
9.6.1 Bestimmung der enantiomeren Reinheit des (+)-(1R,4R,5R)-Ketons <u>126</u>	118
9.6.2 Absolute Konfiguration von (+)-(1R,4R,5R)- Keton <u>126</u>	120

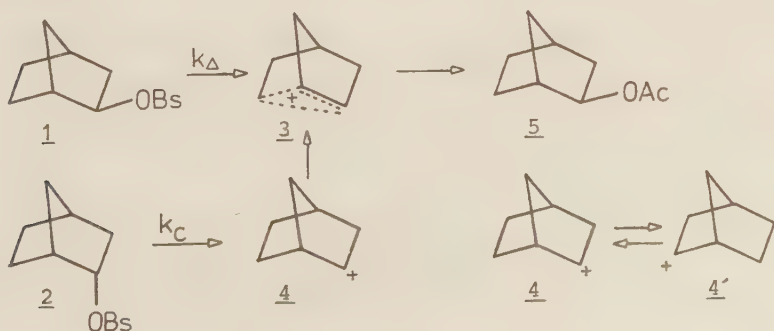
	<u>Seite</u>
9.7 (1R,4R,5R)-anti-5-Methylbicyclo- (2.1.1)hexan-2-on-tosylhydrazon <u>130</u>	121
9.8 Photolyse des Tosylhydrazons <u>130</u>	121
9.8.1 (-)-Camphansäure-1-(3-cyclopenten-1-yl)ethylester <u>149</u>	122
9.9 (-)-(1S,4S,5S)-anti-5-Methylbicyclo- (2.1.1)hexan-2-on <u>126</u>	123
9.9.1 Bestimmung der enantiomeren Reinheit des (-)-(1S,4S,5S)-Ketons <u>126</u>	123
9.10 (1R,4R,5R)-anti-5-Methyl-2-endo-bicyclo- (2.1.1)hex-2-yl-4-brombenzolsulfonat <u>163</u>	124
9.10.1 Enantiomere Reinheit des endo-Brosylats <u>163</u>	125
9.11 Solvolyse des endo-Brosylats <u>163</u>	126
9.11.1 (-)-Camphansäure-1(3-cyclopenten-1-yl)- ethylester <u>149</u>	127
9.12 (1S,4S,5S)-anti-5-Methyl-2-exo-bicyclo- (2.1.1)hex-2-yl-4-brombenzosulfonat <u>164</u>	127
9.12.1 Enantiomere Reinheit des exo-Brosylats <u>164</u>	128
9.13 Solvolyse des exo-Brosylats <u>164</u>	129
9.13.1 (-)-Camphansäure-1-(3-cyclopenten-1-yl) ethylester <u>149</u>	130
9.14 exo/endo-Brosylatgemische <u>164/163</u>	130
9.15 Solvolyse der exo/endo-Brosylatgemische <u>164/163</u>	131
9.16 4-Bromcyclopenten <u>151</u>	131
9.17 1-(3-Cyclopenten-1-yl)ethanol <u>148</u>	132
9.17.1 (-)-Camphansäure-(R,S)-1-(3-cyclopenten- 1-yl)ethylester <u>149</u>	133
9.18 3-Cyclopenten-1-yl-methylketon <u>158</u>	134
9.19 Diethyl-2-vinylcyclopropan-1,1- dicarboxylat <u>155</u>	135
9.20 Diethyl-3-cyclopenten-1,1-dicarboxylat <u>156</u>	137

	<u>Seite</u>
9.21	3-Cyclopenten-1-carbonsäure <u>157</u> 137
9.22	3-Cyclopenten-1-yl-methylketon <u>158</u> 138
9.23	(S)-1-(3-Cyclopenten-1-yl)ethanol <u>S-148</u> 139
9.23.1	(-)-Camphansäure-(S)-1-(3-cyclopenten-1-yl)ethylester <u>149b</u> 140
9.24	Dibromcarbenaddition an (S)-1-(3-cyclopenten-1-yl)ethanol <u>S-148</u> 140
9.25	(+)-S-Cyclohexylethanol <u>(+)-S-160</u> 141
9.25.1	(-)-Camphansäure-(S)-1-cyclohexylethylester <u>161</u> 142
9.26	(+)-S-1-Cyclohexanol <u>(+)-S-160</u> 142
9.26.1	(-)-Camphansäure-(S)-1-cyclohexylethylester <u>161</u> 143
9.27	(R,S)-Cyclohexylethanol <u>160</u> 143
9.27.1	(-)-Camphansäure-(R,S)-1-cyclohexylethylester <u>161</u> 144
10.	Reaktionen zu Kapitel 5 145
10.1	3-Cyclopenten-1-yl-methylketontosylhydrazon <u>165</u> 145
10.2	Photolyse des Tosylhydrazon <u>165</u> 146
10.3	2-(3-Cyclopenten-1-yl)acetaldehyd <u>168</u> 147
10.4	2-(3-Cyclopenten-1-yl)acetaldehydtosylhydrazon <u>169</u> 148
10.5	Photolyse des Tosylhydrazons <u>169</u> 148
11.	Literaturverzeichnis 149

1. Einleitung

Carbokationen gehören aufgrund ihres Elektronendefizits zu den reaktiven Zwischenstufen in der organischen Chemie. Für die 1899 von Wagner¹⁾ untersuchte Umlagerung von Camphenhydrochlorid zu Isobornylchlorid postulierten Meerwein und van Emster²⁾ 1922 Carbokationen als reaktive Zwischenstufen, da sie eine Geschwindigkeitsbeschleunigung durch Friedel-Crafts-Katalysatoren und polare Lösungsmittel feststellten. Winstein und Trifan^{3,4)} veröffentlichten 1949 ihre Solvolyseergebnisse von optisch aktiven 2-exo- und 2-endo-Norbornylbrosylaten 1 und 2. Die Acetolyse der diastereomeren Brosylate führte ausschließlich zum 2-exo-Norbornylacetat 5. Aus 1 erhält man ein vollständiges racemisches Acetat, während 2 eine deutliche optische Aktivität (mind. 93% Racemisierung) für 5 ergibt. Das exo/endo Geschwindigkeitsverhältnis beträgt 350. Winstein deutete dieses Verhältnis derart, daß die Ionisierung des exo-Brosylats durch anchimere Unterstützung, der zu C-2-OBs antiperiplanaren C-1-C-6- σ -Bindung, beschleunigt wird (k_{Δ} -Prozeß) und sich sofort das nichtklassische Kation 3 bildet. Im endo-Brosylat 2 sind die stereoelektronischen Voraussetzungen für eine wirksame Beteiligung der C-1-C-6- σ -Bindung nicht gegeben, so daß sich in einem geschwindigkeitsbestimmenden Schritt das klassische Kation 4 bildet (k_C -Prozeß), das sich anschließend in das verbrückte Kation 3 umlagert.

Schema 1



Das symmetrisch verbrückte Kation 3 kann nur von der exo-Seite abgefangen werden und bildet als achirale Zwischenstufe racemische Produkte, während optisch aktives Acetat 5 durch Addition exo-koordinierter Solvensmoleküle an das chirale Kation 4 gebildet werden kann, ehe es in die verbrückte Form 3 übergeht.

Eine alternative Interpretation stellte H.C.Brown⁵⁻⁷⁾ zur Diskussion, indem er ein Paar rasch äquilibrierender offener Carbeniumionen 4 und 4' als Zwischenstufen annimmt. Das hohe exo/endo Geschwindigkeitsverhältnis führt er nicht auf eine anhimere Beschleunigung im exo-Brosylat 1 zurück, sondern auf eine Verlangsamung der Solvolysengeschwindigkeit des endo-Brosylats 2 aufgrund sterischer Hinderung für den Austritt der Abgangsgruppe mit dem 6-endo-H. Aus dem gleichen Grund soll der endo-Angriff eines Nucleophils sterisch gehindert sein.

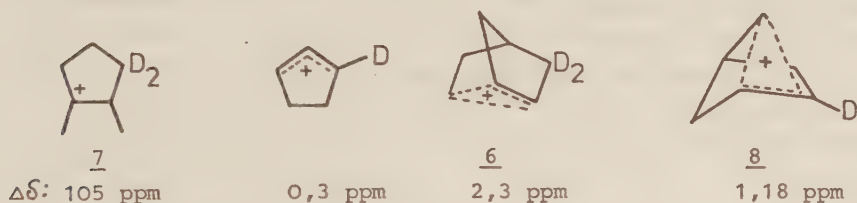
In den letzten Jahrzehnten wurden intensive Untersuchungen durchgeführt um die Struktur des 2-Norbornylkations zu klären. Olah und Mitarbeiter^{8,9)} führten ¹H- und ¹³C-NMR-Untersuchungen durch. Bei Raumtemperatur beobachtete man in Supersäuren neben der Wagner-Meerwein-Umlagerung auch noch rasche 3,2- und 6,2-H-Verschiebungen (E_a : 10,8 kcal/mol bzw. 5,9 kcal/mol), die bei tiefen Temperaturen "ausgefroren" werden können.

Die deutliche Hochfeldverschiebung^{10,11)} des gemeinsamen Signals für C-1 und C-2 bei -160°C gegenüber der erwarteten Lage eines Mittelwertsignals gilt als Hinweis für eine σ -Delokalisierung.

Neuere ¹³C-NMR-Untersuchungen von Yannoni und Macho^{8,12)} bei 5K in einer SbF₅-Matrix zeigten, daß die Aktivierungsenergie der Wagner-Meerwein-Umlagerung max. 0,2 kcal/mol betragen kann, was ein Gleichgewicht zwischen klassischen Kationen 4 $\rightleftharpoons$ 4' nahezu ausschließt.

ESCA-Untersuchungen^{8,13)} unterscheiden C-1,2 um weniger als 1,5 eV von den übrigen Kohlenstoffatomen, während im weniger delokalisierten 2-Methylnorbornylkation die Differenz 3,7 eV beträgt.

Die von Saunders^{14,15)} gefundene kleine Isotopenaufspaltung $\Delta\delta$ im ^{13}C -NMR-Spektrum für die Signale C-1,2 des 3-D₂-markierten Norbornylkations 6 spricht ebenfalls für eine σ -Delokalisierung. Große $\Delta\delta$ -Werte, wie für 7, werden als Merkmal klassischer äquilibrierender Kationen angesehen.



Neuere theoretische Berechnungen^{16,17)} mit Elektronenkorrelation unterstützen die σ -Delokalisierung; das nichtklassische Kation 3 ist danach um 15 kcal/mol stabiler als das klassische Kation 4.

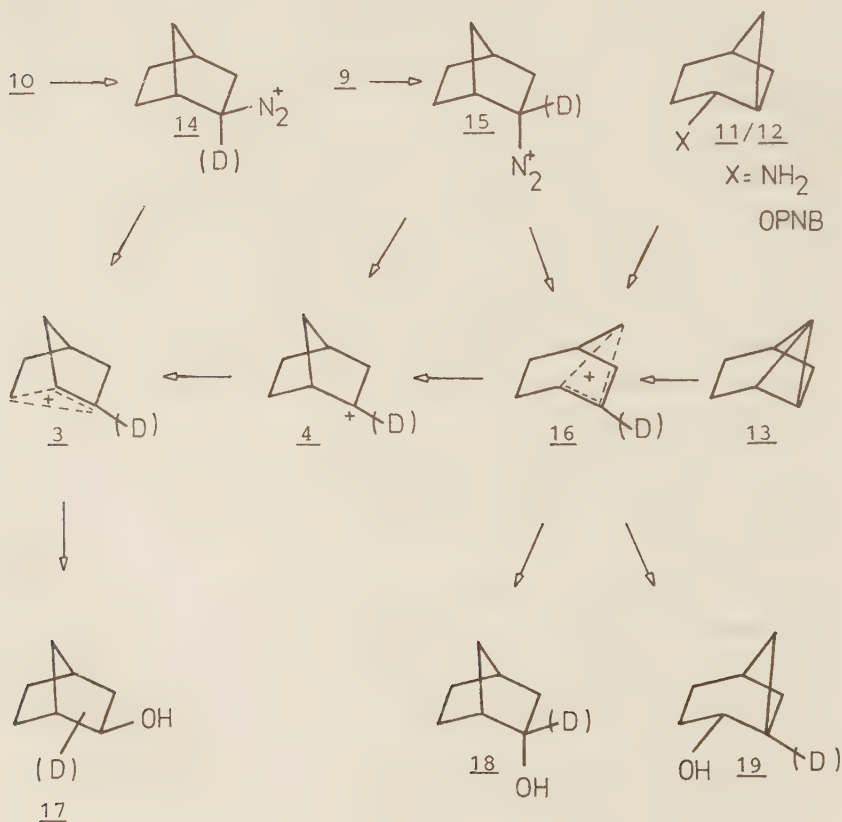
Umfangreiche Untersuchungen von Grob¹⁸⁻²¹⁾ an 6-exo/endo substituierten 2-exo/endo-Norbornyltosylaten schließen sterische Gründe für das hohe exo/endo Geschwindigkeitsverhältnis aus. Das Ausmaß der Verbrückung hängt nach Grob vom induktiven Effekt des Substituenten an C-6 ab. So setzt z.B. ein 6-endo-Methylsubstituent die Reaktionsgeschwindigkeit im exo- und endo-Norbornyltosylat um den gleichen Betrag herab, obwohl nach Brown eine starke Hinderung der Ionisation im endo-Tosylat zu erwarten wäre.

S_N2-Substitutionen²²⁾ von exo- und endo-2-Norbornylbrosylat mit N₃⁻ verlaufen mit vergleichbaren Geschwindigkeiten und deuten nicht auf eine extreme sterische Hinderung des endo-Brosylats 2.

Die Desaminierung²³⁾ (Wasser) von optisch aktivem endo-2-Norbornylamin 9 liefert 10,2% enantiomerenreinen endo-Alkohol 18 neben 89,8% des racemischen exo-Alkohols 17. Im Gegensatz dazu liefert das exo-Amin 10 99,9% racemischen exo-Alkohol 17. Das aus dem exo-Amin 10 resultierende exo-Diazoniumion 14 reagiert analog dem exo-Brosylat 1 unter anchimerer Unterstützung zum nichtklassischen Kation 3, welches den racemischen exo-Alkohol 17 bildet.

Das aus dem endo-Amin 9 gebildete endo-Diazoniumiumion 15 kann, im Gegensatz zum endo-Brosylat 2 als energiereiche Zwischenstufe neben dem klassischen Kation 4, das chirale nichtklassische Kation 16 bilden, das den enantiomerenreinen endo-Alkohol 18 bildet. Dies steht im Einklang mit den Desaminierungen²³⁾ der deuterierten Amine, die im Falle von 14-D eine 1:1 Verteilung der Deuteriummarkierung auf die C-1 und C-2-Positionen des exo-Alkohols 17-D liefert, während aus 15-D auch der an der C-2-Position markierte endo-Alkohol 18-D hervorgeht.

Schema 2

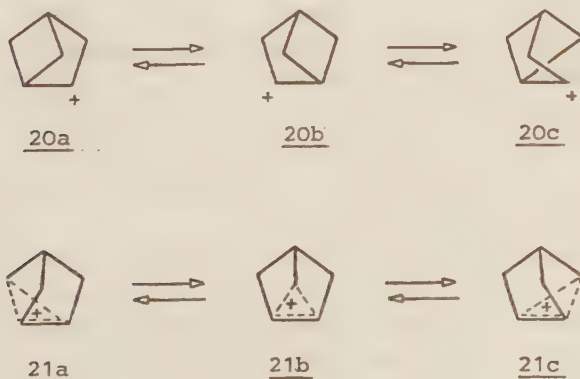


Die Desaminierung von 2-Bicyclo(3.1.1)heptylamin 11, die Solvolyse von 2-Bicyclo(3.1.1)hept-2-yl-4-nitrobenzoat 12 und die Protonierung von Tricyclo(3.2.0.0^{2,7})heptan 13 bilden als Zwischenstufe das 7-verbrückte Kation 16. Bicyclo(3.1.1)heptanderivate 19 entstehen nur in geringem Maße (2,9% aus 11, 3,5% aus 12, 0% aus 13, 0% aus 9), da die höhere Ringspannung ($\Delta E: 19 \text{ kcal/mol}$) des Norpinans im Vergleich zum Norbornan eine stark unsymmetrische Ladungsverteilung im Kation 16 bewirkt, wodurch es bevorzugt zum endo-Alkohol 18 substituiert wird.

7-verbrückte Kationen wurden auch in anderen Norpinyl-Norbornyl-Umlagerungen diskutiert²⁴⁻²⁸.

Das um ein Kohlenstoffatom niedrigere Homologe des Norbornylkations, das 2-Bicyclo(2.1.1)hexylkation, hat wegen seiner degenerierten Umlagerung Beachtung gefunden.

¹H- und ¹³C-NMR-Untersuchungen^{29,30} zeigen die Äquivalenz der drei Methylengruppen selbst bei -130°C , wofür rasche Äquilibrierung sowohl der offenen als auch der verbrückten Strukturen in Frage kommen kann.

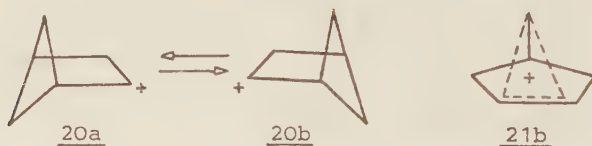


Im Gegensatz dazu zeigen 2-Methyl- und 2-Phenyl-2-bicyclo-(2.1.1)hexylkationen eine Temperaturabhängigkeit, die für deren klassischen Charakter spricht²⁹⁾.

Die geringe Isotopenaufspaltung³¹⁾ ($\Delta\delta = 1,18\text{ppm}$) im ^{13}C -NMR-Spektrum des 2-D-markierten Kations 8 spricht für eine σ -delokalisierte Struktur, doch ist die Aktivierungsenergie der gegenseitigen Umlagerung der verbrückten Kationen 21a-c gering, wobei die offenen Kationen 20a-c als Übergangszustand der Umlagerung betrachtet werden können.

Neuste theoretische Untersuchungen erlauben die Berechnung der chemischen Verschiebung der ^{13}C -NMR-Signale verschiedener Kationen³²⁾.

Für ein rasch äquilibrierendes Paar offener Kationen 20a $\rightleftharpoons$ 20b erhält man ein Mittelwertsignal für C-1 und C-2, während das nichtklassische Kation 21b ein identisches Signal für C-1 und C-2 liefert.



Man findet für die äquilibrierenden klassischen 1-Methyl- und 1,2-Dimethylbicyclo(2.1.1)hexylkationen gemessene Mittelwertsignale für C-1 und C-2 von 201,8 bzw. 199,5ppm.

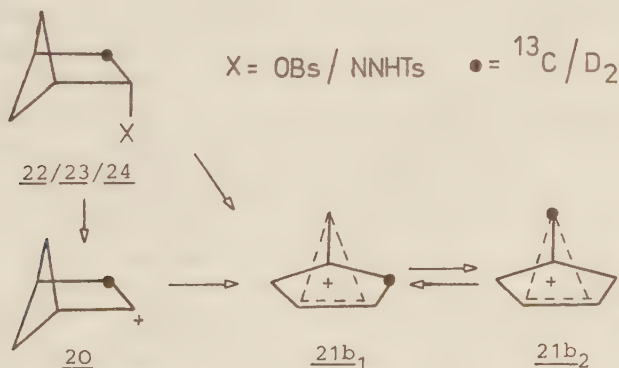
Das klassische Kation 20 ergibt einen berechneten Wert von 207,4ppm, wohingegen man für das nichtklassische Kation 21 einen Wert von 158,5ppm berechnet.

Der letzte Wert steht in guter Übereinstimmung mit dem experimentell ermittelten Wert von 157,8ppm und weist das 2-Bicyclo(2.1.1)hexylkation als das nichtklassische Kation aus. Die dreifache Entartung der Methylengruppen kann durch nucleophile Lösungsmittel aufgehoben werden³⁴⁻³⁶⁾.

So zeigen die Solvolysen von 3-¹³C-2-Bicyclo(2.1.1)hexylbrosylat 22 in Trifluoressigsäure etwa Gleichverteilung (37%, 33%, 30%) der ¹³C-Verteilung auf die Kohlenstoffpositionen 3,5 und 6, wohingegen in Wasser/Aceton eine (42%, 43%, 16%) Verteilung gefunden wird (nach Berücksichtigung der Ionenpaarrekombination und S_N2-Substitution). Etwa die gleiche Verteilung (49%, 43%, 8%, bzw. 47%, 45%, 8%) zeigen die Photolysen von 3-¹³C-Bicyclo(2.1.1)hexan-2-ontosylhydrazon 23 und 3-D₂-Bicyclo(2.1.1)hexan-2-ontosylhydrazon 24³⁷⁾.

Diese Ergebnisse lassen sich mit offenen Kationen als produktbestimmende Intermediate nicht vereinbaren und zeigen, daß die Umlagerung von 21b₁ ⇌ 21b₂ nur noch zu 8 bzw. 16% mit dem Lösungsmittelangriff konkurriert.

Schema 3



Doppelmarkierte (3-¹³C,2-D)2-Bicyclo(2.1.1)hexylkationen erzeugte Kirmse³⁴⁾ durch Photolyse des 3-¹³C-Tosylhydrazons 23 in D₂O. Sollten klassische Kationen produktbestimmend sein, so bildet sich 6-¹³C-25 ausschließlich aus 20a₂, mit der Deuteriummarkierung an C-1. Das verbrückte Kation 21b₂ gibt äquimolare Mengen an 25c und 25d. (Das Kation 20a₃ ist keine Vorstufe von 25d, s. Tabelle 1)

Die Photolyseergebnisse (Tabelle 1) zeigen, daß die Produkte 25a-f verbrückten Ionen entstammen, wobei die Aktivierungsenergie für die Umlagerung ca. 3 kcal/mol beträgt.

Schema 4

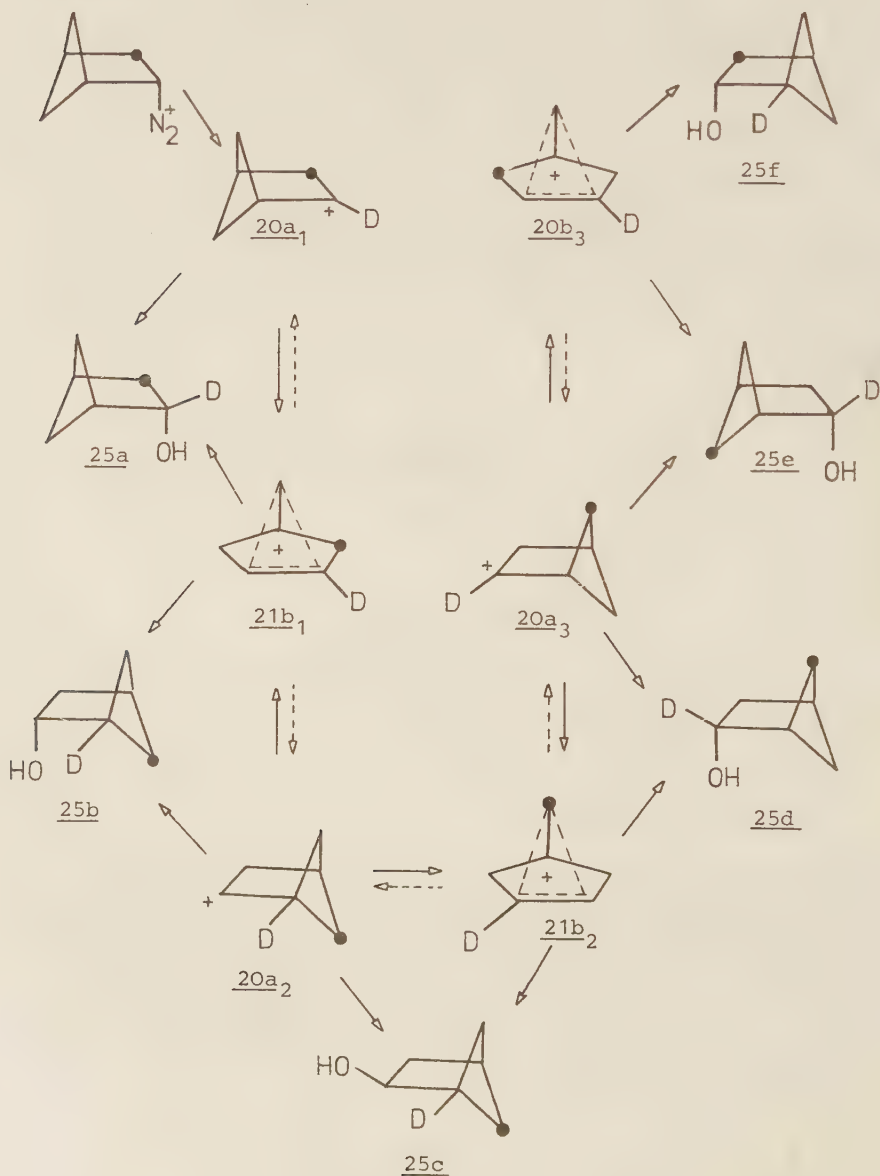
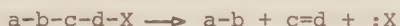


Tabelle 1

	<u>25a</u>	<u>25b</u>	<u>25c</u>	<u>25d</u>	<u>25e</u>	<u>25f</u>
Position von ^2H	2	1	1	2	2	1
Position von ^{13}C	3	5	6	6	5	3
%	48,5	42,0	4,5	4,2	<1	<1

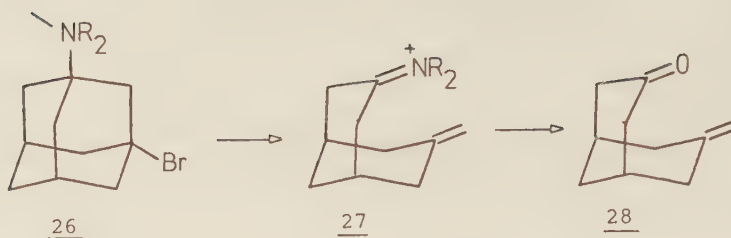
Neben der nucleophilen Substitution des verbrückten Kations 16 oder 21, unter Erhalt des bicyclischen Gerüsts, kann aber auch Fragmentierung zu monocyclischen Produkten auftreten³⁸⁻⁴³⁾. Grob hat umfangreiche Studien zum Mechanismus und zur Stereochemie der heterolytischen Fragmentierung⁴⁴⁻⁴⁸⁾ durchgeführt. Bei der heterolytischen Fragmentierung zerfällt ein Molekül in drei Bruchstücke nach der allgemeinen Gleichung:



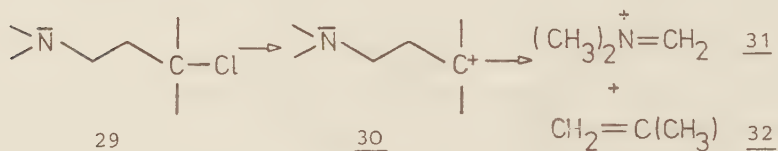
Dabei bedeutet a-b eine elektrofuge Gruppe, welche in Form des um ein Elektron ärmeren Fragments a-b austritt, -c-d die mittlere Gruppe, die im Verlauf des Fragmentierungsprozesses zum ungesättigten Fragment c=d wird und -X die nucleofuge Gruppe, die in Form des um ein Elektron reicheren Fragments :X austritt. Grob unterteilt die Fragmentierung in drei Grundmechanismen, je nachdem ob sich die Fragmente a-b und -X gleichzeitig ablösen "synchroner Mechanismus" oder sich nacheinander vom mittleren Fragment -c-d lösen "zweistufiger Carbeniumion- bzw. zweistufiger Carbanion-Mechanismus".

Der synchrone Mechanismus findet sich z.B. bei 3-Bromadamantylaminen 26 und ist an strenge strukturelle und stereoelektronische Bedingungen geknüpft, d.h. es müssen die

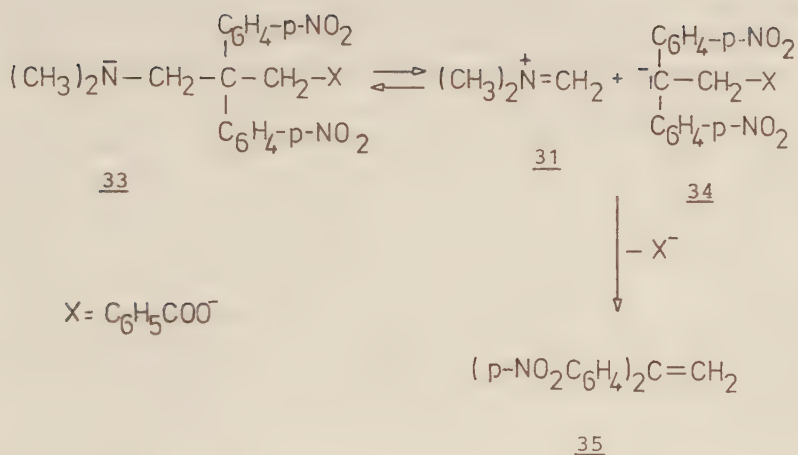
C-X, C β -C γ -Bindung und das freie Elektronenpaar des Stickstoffs antiperiplanar angeordnet sein.



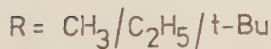
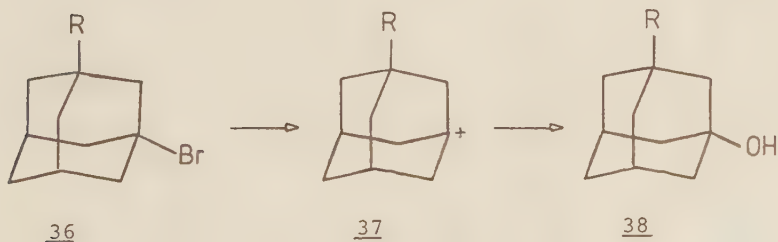
Die Fragmentierung von (3-Chlor-3-methylbutyl)dimethylamin 29 zeigt ein Beispiel für den zweistufigen Carbeniumion-Mechanismus.



Neben der Fragmentierung bewirkt das Auftreten eines Carbeniumions noch weitere Konkurrenzreaktionen wie Substitution, Eliminierung und Ringschluß. Der zweistufige Carbanion-Mechanismus tritt nur dann auf, wenn das entstehende Carbanion durch elektronenziehende Substituenten stabilisiert wird, wie in Verbindung 33.

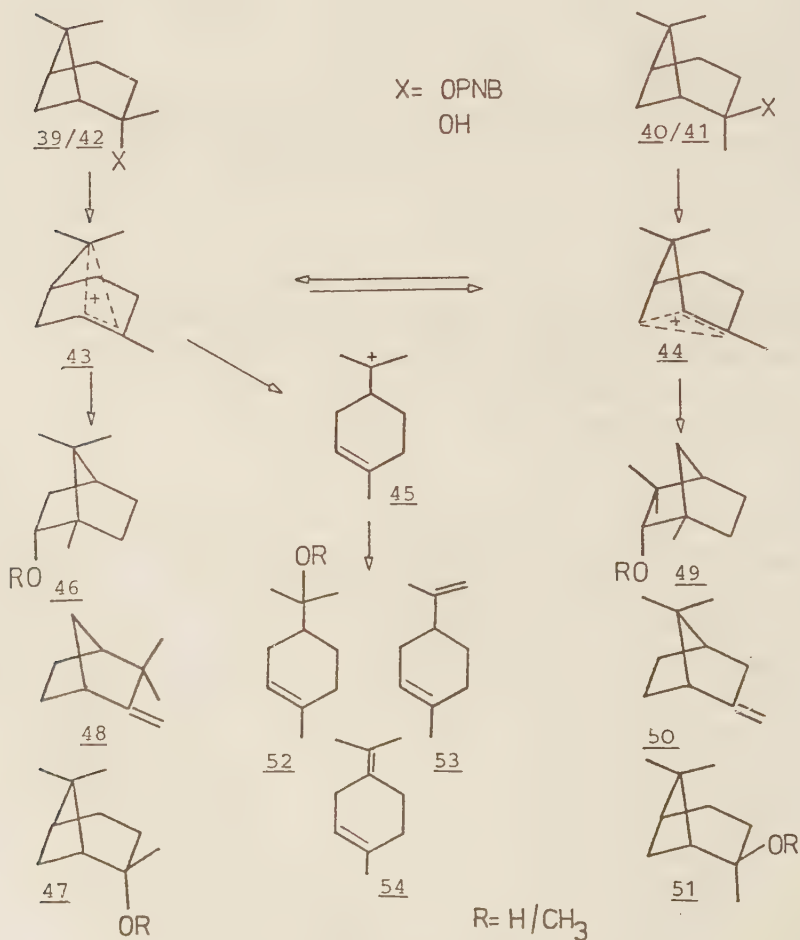


Untersuchungen an 1-substituierten 3-Bromadamantanen 36^{49,50)} zeigen, daß die Donor-Eigenschaften von Alkylgruppen, also Substituenten, die keine freien Elektronenpaare besitzen, nicht zu einer Fragmentierung ausreichen. Es entstehen nur Substitutionsprodukte.



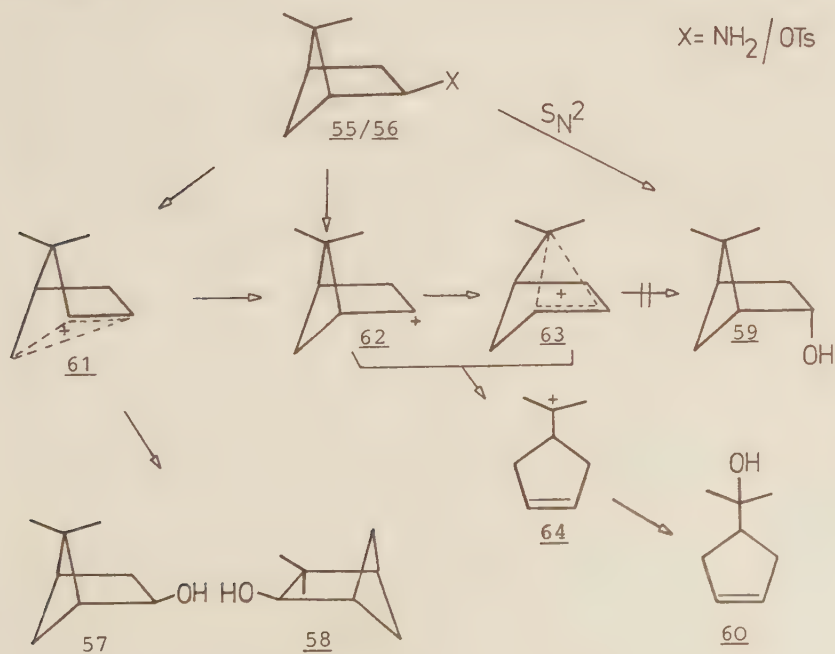
Bei bicyclischen Verbindungen wird die elektrofuge Aktivität der Alkylgruppen jedoch erhöht, da die Fragmentierung mit einem Abbau an Spannungsenergie verbunden ist. So entstehen bei der Methanolyse³⁸⁾ von endo- und exo-Pinan-2-yl-4-nitrobenzoaten 39,40 und der Acidolyse (Dioxan/H₂O)³⁹⁾ von exo- und endo-2-Pinanolen 41,42 ca. 25% bzw. 80% Fragmentierungsprodukte 52,53,54.

Schema 5



Es zeigt sich, daß die Ester 39,40 und die Alkohole 41,42 zunächst die nichtklassischen Kationen 43 und 44 bilden, aus denen sich die bicyclischen Produkte 46-51 ableiten. Nicht eindeutig geklärt ist, ob die Fragmentierungsprodukte 52-54 dem klassischen Kation 45 und/oder dem verbrückten Kation 43 entstammen. Die Desaminierung von (-)-exo-5,5-Dimethylbicyclo(2.1.1)hex-2-yl-amin 55 in Eisessig mit nachfolgender Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion liefert die Alkohole 57-60. Die optische Aktivität der Alkohole 57 und 58 führt Meinwald⁴²⁾ auf die Bildung des nichtklassischen Kations 61 zurück. Die geringe Racemisierung (0-7,5%) des Alkohols 59 schließt das verbrückte Kation 63 als Vorstufe für 59 aus. Die Bildung des Fragmentierungsproduktes 60 erfolgt nach Meinwald aus dem tertiären Kation 64. Ob das nichtklassische Kation 63 eine Vorstufe des Kations 64 ist, oder ob dieses Kation durch Lösungsmittelangriff zum Monocyclus reagiert, bleibt unbeantwortet.

Schema 6



Die Acetolyse des analogen Tosylates 56 führt zu 35% zum Fragmentierungsprodukt 60. Die um den Faktor 11 begünstigte Bildung von 57 gegenüber 59 und die erhöhte Solvolysegeschwindigkeit von 56 gegenüber Modellsubstanzen, wie das 7-Norbornyltosylat, erklärt Meinwald⁴¹⁾ mit dem Auftreten des nichtklassischen Kations 61 als produktbestimmende Zwischenstufe. Die Bildung des Fragmentierungsproduktes wird hingegen nur knapp diskutiert und soll während der Umlagerung des Kations 61 zum stabileren nichtklassischen Kation 63 erfolgen. Auch hier findet sich keine Aussage darüber, aus welchen Kationen das Fragmentierungsprodukt hervorgeht. Wie die obigen Beispiele zeigen, wurde die Bildung der bicyclischen Produkte ausführlich untersucht, die Stereochemie der Fragmentierungsreaktionen ist jedoch vernachlässigt worden. Chirale elektrofuge Gruppen wurden bisher nicht eingesetzt.

2. Aufgabenstellung

In dieser Arbeit soll die Stereochemie an C-6 während der kationischen Fragmentierung des 6,6-Dimethylbicyclo(3.1.1)-heptyl- und 5-anti-Methylbicyclo(2.1.1)hexylsystems untersucht werden.

6,6-Dimethylbicyclo(3.1.1)heptan-2-on-tosylhydrazon 71-D₃ fragmentiert während der Photolyse (wäbr. NaOH) zu Norterpineol 102. Durch Deuterierung einer der beiden 6-Methylgruppen kann man eine stereoselektive oder unselektive Fragmentierung unterscheiden. Die Kenntnis der Konfiguration des Norterpineols läßt eine Aussage über den Fragmentierungsmechanismus zu, der mit der Stereochemie der Fragmentierung des in der vorangegangenen Diplomarbeit untersuchten 7,7-Dimethylbicyclo(2.2.1)heptylsystems verglichen werden kann. Optisch aktives anti-5-Methylbicyclo(2.1.1)hexan-2-on-tosylhydrazon 130 fragmentiert zu 1-(3-Cyclopenten-1-yl)ethanol 148. Die Umsetzung zum (-)Camphansäure-1-(3-cyclopenten-1-yl)-ethylester zeigt, ob die Fragmentierung stereoselektiv oder unselektiv erfolgt. Nach Bestimmung der Konfiguration des eingesetzten Tosylhydrazons und der des 1-(3-Cyclopenten-1-yl)ethanols kann eine Aussage über den Fragmentierungsmechanismus gemacht werden.

Durch Solvolyse des exo- und endo-5-anti-Methyl-2-bicyclo(2.1.1)hexylbrosylats soll untersucht werden, ob die Art und die Stellung der Abgangsgruppe einen Einfluß auf das Fragmentierungsverhalten haben.

3. 6,6-Dimethylbicyclo(3.1.1)hept-2-yl-kation

3.1 6-syn-Methyl-D₃-6-anti-methylbicyclo(3.1.1)heptan-2-ontosylhydrazon 71-D₃

Der Syntheseweg ist in Schema 7 dargestellt.

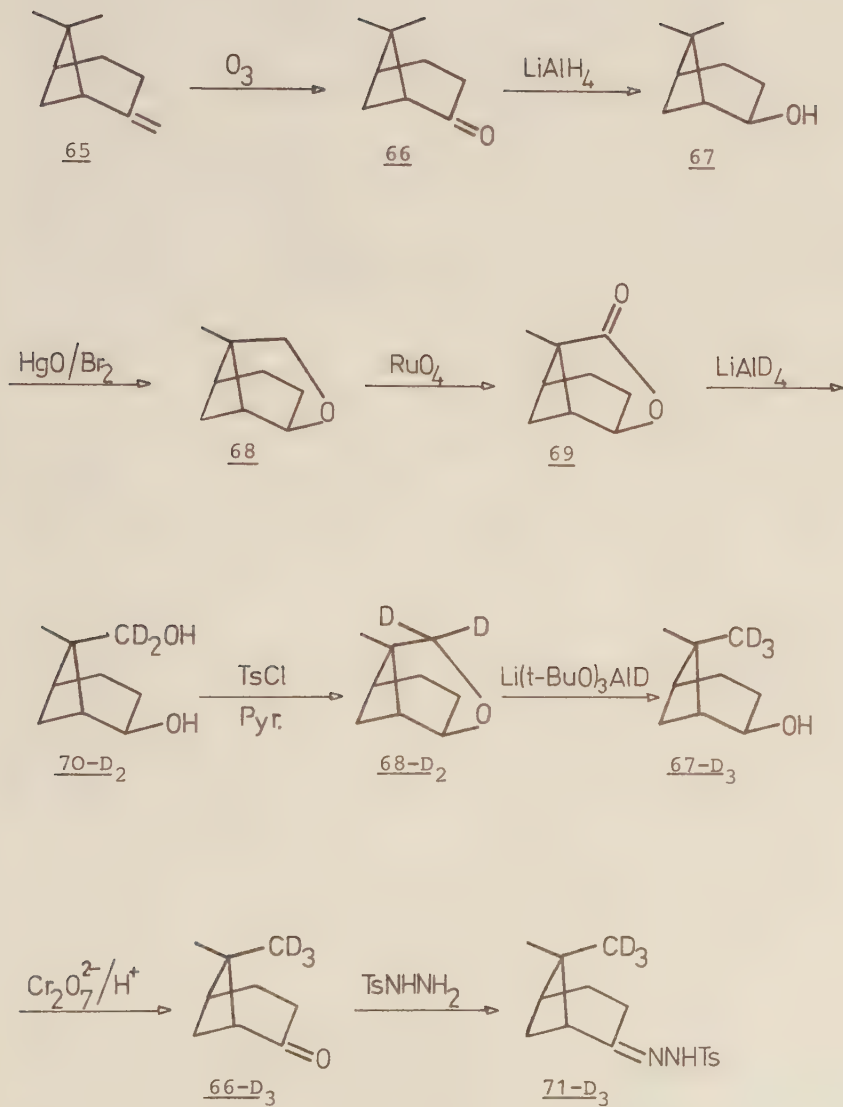
Durch Ozonolyse von β -Pinen 65 erhielt man das Keton 66, das mit Lithiumaluminiumhydrid zum Alkohol 67 reduziert wurde^{51,52}).

Die Umsetzung des Alkohols 67 mit Quecksilberoxid und Brom lieferte den cyclischen Ether 68⁵⁴), der mit Ruthenium-tetroxid (generiert aus Rutheniumdioxid und Natriumtetroxojodat) zum Lacton 69 oxidiert wurde⁵⁵). Die Reduktion mit

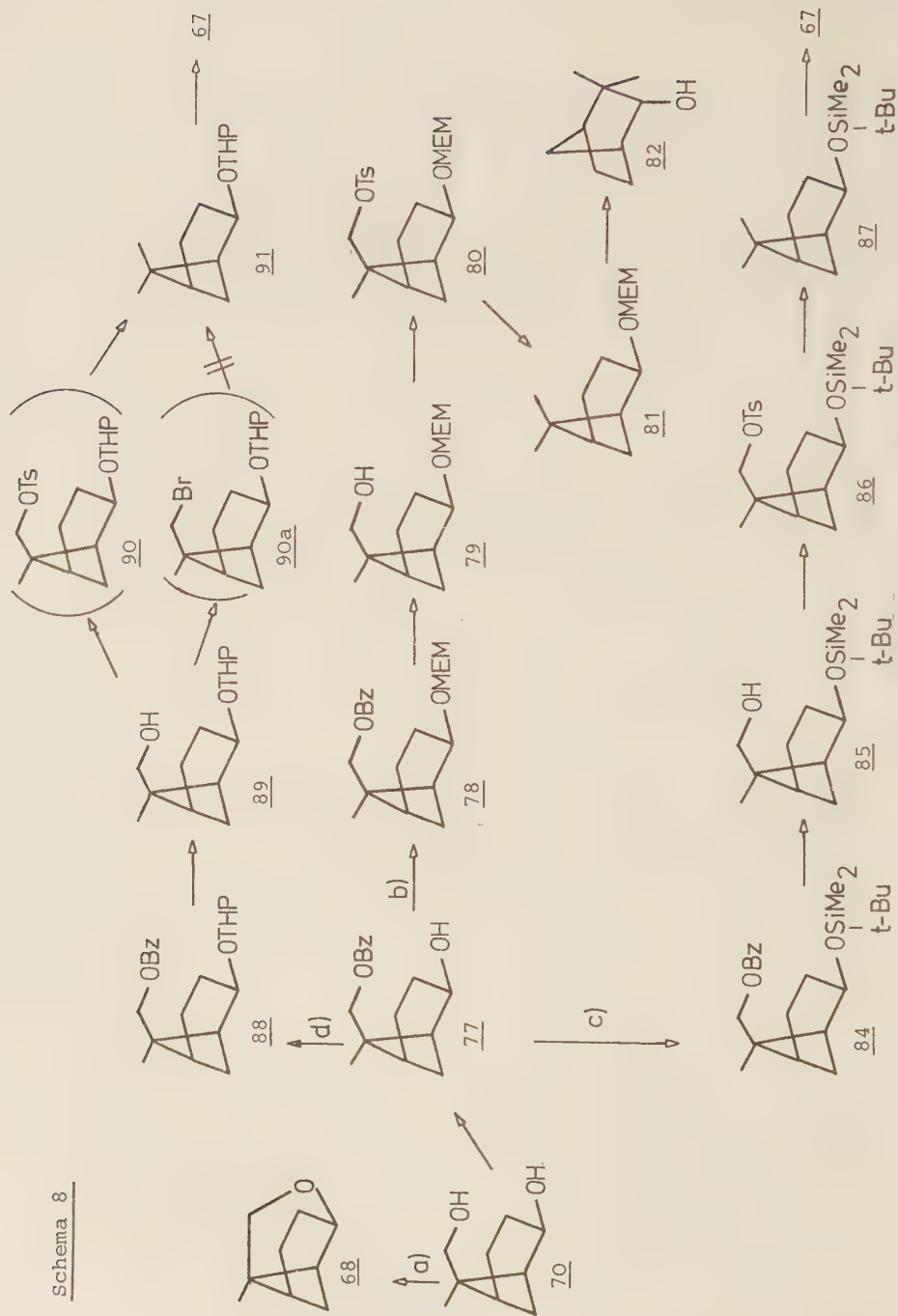
Lithiumaluminiumdeuterid gestattet die Einführung von Deuterium in 8-Position des entstehenden Diols 70-D₂⁵⁴).

Die erneute Cyclisierung zum Ether 68-D₂ konnte durch Umsetzung des Diols 70-D₂ mit 1 Moläquivalent p-Toluolsulfonylchlorid in Pyridin erzielt werden. Die vollständige Deuterierung zu 6-syn-Methyl-D₃-6-anti-methylbicyclo(3.1.1)heptan-2-exo-ol 67-D₃ gelang durch Reduktion des Ethers 68-D₂ mit Lithium-tri-t-butoxyaluminiumdeuterid^{56,57}). Das Reduktionsmittel ließ sich durch Reaktion von t-Butanol mit Lithiumaluminiumdeuterid herstellen⁵⁶⁻⁵⁸). Die vollständige Deuterierung der 6-syn-Methylgruppe des Alkohols 67-D₃ zeigte der Vergleich der ¹H-NMR-Spektren der Alkohole 67 und 67-D₃. Das ¹H-NMR-Spektrum des Alkohols 67 zeigt die Methylsignale bei 1,22ppm und 1,10ppm, während im ¹H-NMR-Spektrum des Alkohols 67-D₃ nur ein Signal bei 1,22ppm erscheint. Dies bestätigt die Zuordnung von Jefford⁵⁹), der für die 6-anti-Methylgruppe 1,21ppm angibt. Aus dem Alkohol 67-D₃ entstand durch Oxidation mit schwefelsaurer Natriumdichromatlösung das Keton 66-D₃, welches mit p-Toluolsulfonsäurehydrazid in das Tosylhydrazon 71-D₃ überführt wurde^{52,60}). Auch hier zeigte der Vergleich der ¹H-NMR-Spektren des deuterierten Tosylhydrazons 71-D₃ mit dem in Vorversuchen dargestellten undeuterierten Tosylhydrazon die vollständige Deuterierung der 6-syn-Methylgruppe.

Schema 7

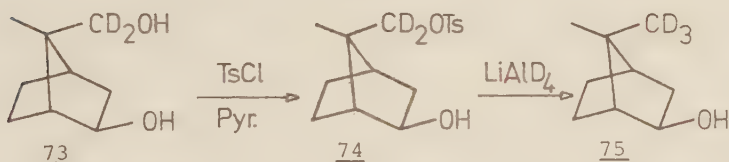


Schema 8

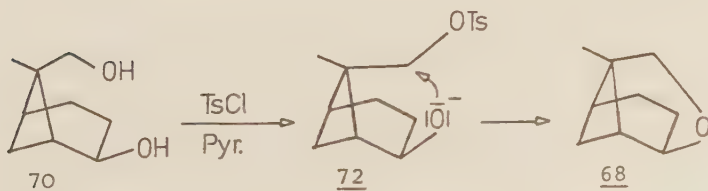


Schema 8 und 9 zeigen weitere Darstellungsmethoden, die zum Alkohol 67 bzw. zum Keton 66 führen sollten. Im Vergleich zur Synthese in Schema 7 hatten sie aber den Nachteil, daß entweder die Ausbeute einzelner Reaktionsschritte gering war, wodurch große Mengen des teuren Lithiumaluminiumdeuterids benötigt worden wären, oder nicht die gewünschten Produkte entstanden.

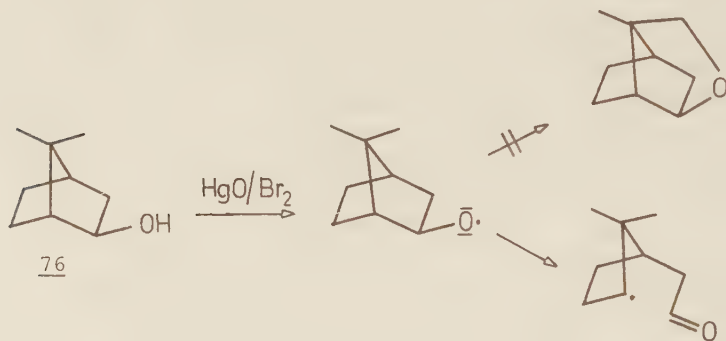
Ein Syntheseweg des Tosylhydrazons 71-D₃ sah vor, das Diol 70-D₂ mit 1 Moläquivalent p-Toluolsulfonsäurechlorid zum Monotosylat 72-D₂ umzusetzen, das anschließend mit Lithiumaluminiumdeuterid zum Alkohol 67-D₃ reduziert werden sollte. Im analogen Norbornylsystem konnte diese Reaktionsfolge in der vorangegangenen Diplomarbeit erfolgreich angewendet werden.



Wie Reaktionsweg a zeigt, cyclisiert das Monotosylat 72 ausschließlich, selbst bei -28°C zum Ether 68. Die veränderte Konfiguration des Bicyclo(3.1.1)heptangerüsts im Vergleich zum Bicyclo(2.2.1)heptangerüst erleichtert eine intramolekulare Substitution des primären Tosylates durch die sekundäre OH-Gruppe.



Die unterschiedliche Reaktionsfähigkeit beider Bicyclen zeigte sich auch im Reaktionsverhalten der exo-2-Alkohole 67 und 76. Während der Alkohol 67 mit Brom und Quecksilberoxid die beschriebene Reaktion zum Ether 68 einging, war beim exo-Alkohol 76 der Abstand zwischen Oxy-Radikal und Methylgruppe zu groß, so daß kein H-Atom übertragen wurde, sondern Fragmentierung eintrat⁶¹⁾.



Durch Schutz der 2-OH-Funktion sollte die Cyclisierung zum Ether 68 verhindert werden. Veresterung des Diols 70 mit 1 Moläquivalent Benzoylchlorid ergab das Hydroxybenzoat 77. Die Einführung einer Methoxyethoxymethylschutzgruppe (MEM-) zum MEM-Ether 78 (Reaktionsweg b) erfolgte durch Reaktion des Hydroxybenzoates 77 mit Methoxyethoxymethyltriethylammoniumchlorid ($\text{MEM-N}^+\text{Et}_3\text{Cl}^-$), dem Ammoniumsalz aus Triethylamin und Methoxyethoxymethylchlorid (MEM-Cl)⁶⁴⁾. Esterspaltung mit methanolischer Kaliumhydroxidlösung lieferte den Alkohol 79, aus dem das Tosylat 80 durch Veresterung mit p-Toluolsulfonylchlorid hergestellt wurde. Durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid erhielt man den gewünschten MEM-Ether 81. Die Abspaltung der MEM-Schutzgruppe konnte mit Titanatetrachlorid erzielt werden, lieferte jedoch als einzigen Alkohol endo-3,3-Dimethylbicyclo(2.2.1)heptan-2-ol 82. Die analoge Umsetzung des Alkohols 67 mit Titanatetrachlorid unter Bildung des Alkohols 82 zeigte, daß bei der Schutzgruppenabspaltung aus dem Ether 81 der primär gebildete Alkohol 67 mit Titanatetrachlorid weiterreagierte. Die geringe

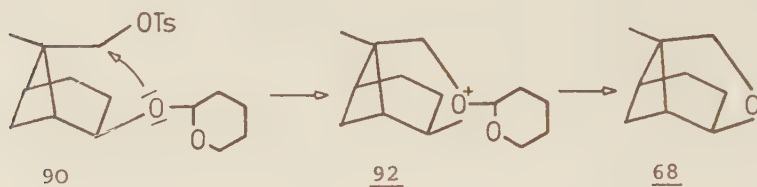
Ausbeute (8,8%) deutet jedoch darauf hin, daß die Hauptprodukte der Reaktion die durch Substitution entstandenen Chloride sind, die auch bei der analogen Umsetzung des exo-Norbornanols mit Titan-tetrachlorid entstehen. Die Bildung der Chloride wurde jedoch nicht näher untersucht. Die Schutzgruppenabspaltung mit Zinkdibromid lieferte ein komplexes Produktgemisch, in dem kein exo-6,6-Dimethylbicyclo(3.1.1)heptan-2-ol 67 nachweisbar war. Von K.Lanfermann⁵²⁾ hergestelltes 3,3-Dimethylbicyclo(2.2.1)-heptan-2-on 83 wurde mit Lithiumaluminiumhydrid zum Vergleichsalkohol 82 reduziert.



Das Hydroxybenzoat 77 konnte mit Dimethyl-t-butylsilylchlorid in den Silylether 84 überführt werden (Reaktionsweg c). Wie beim analogen MEM-Ether setzte man 84 mit methanolischer Kaliumhydroxidlösung zu 85 und weiter mit Toluolsulfonylchlorid zu 86 um, welches mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert wurde. Die analytische gaschromatographische Untersuchung (AGC-Untersuchung) zeigte, daß der Silylether 87 nur zu 3% entstand. Der Silylether 87 wurde als Vergleichssubstanz durch Umsetzung des Alkohols 67 mit Dimethyl-t-butylsilylchlorid synthetisiert. Die säurekatalysierte Reaktion des Hydroxybenzoats 77 mit Dihydropyran⁶⁵⁻⁷⁰⁾ ergab den Tetrahydropyranylether 88 (Reaktionsweg d), der ebenfalls mit methanolischer Kaliumhydroxidlösung zum Alkohol 89 verseift wurde. Das aus dem Alkohol 89 gebildete Tosylat 90 wurde nicht näher charakterisiert, sondern unter verschiedenen Bedingungen reduziert (s. Abschn. 8.27).

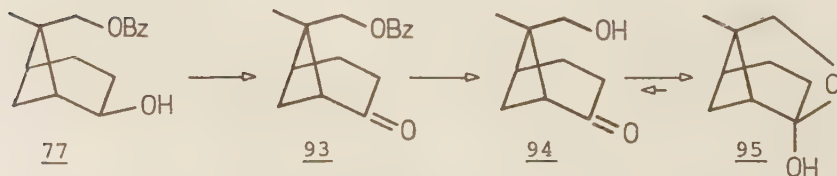
Die AGC-Untersuchung (s. S. 98) zeigte, daß der gewünschte Tetrahydropyranylether 91 nicht bzw. nur als Nebenprodukt

entstand. Der Tetrahydropyranylether wurde als Vergleichs-
 substanz aus dem Alkohol 67 durch Reaktion mit Dihydropyran
 hergestellt. Hauptprodukt war der Ether 68 oder der Alkohol
89. Der Ether 68 könnte durch intramolekulare Substitution
 entstehen, wobei unklar bleibt, ob sich die Schutzgruppe
 unter den Reaktionsbedingungen abspaltet oder Substitution
 über das Oxoniumion 92 erfolgt.



Die Bildung des Alkohols 89 deutete auf unvollständige
 Tosylierung hin. Die Reaktion von Phosphortribromid mit dem
 Alkohol 89 und anschließende Reduktion der Rohlösung mit
 Tri-n-butylzinnhydrid lieferte ein komplexes Produktgemisch,
 das keinen Ether 91 enthielt.

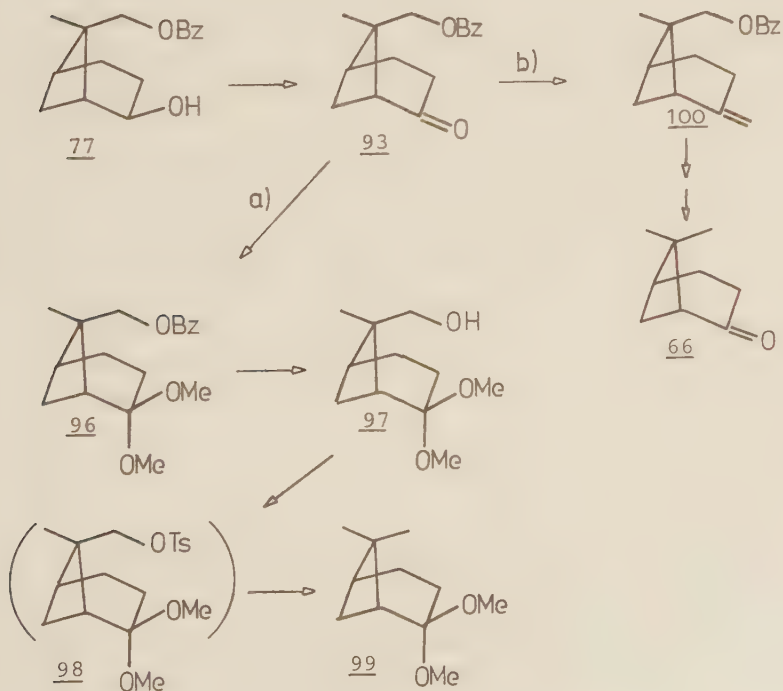
Oxidation mit schwefelsaurer Natriumdichromatlösung über-
 führte das Hydroxybenzoat 77 in das Ketobenzoat 93 (Schema 9).
 Gibson und Erman⁵⁴⁾ zeigten, daß das Hydroxyketon 94 über-
 wiegend als Halbacetal 95 vorliegt, was eine Tosylierung des
 Hydroxyketons 94 ausschließt.



Zum Schutz der Ketofunktion wurde das Hydroxybenzoat 93 durch säurekatalysierte Reaktion mit Orthoameisensäuremethylester^{71,72)} in das Dimethoxyderivat 96 überführt (Reaktionsweg a). Verseifung von 96 lieferte den Dimethoxyalkohol 97, dessen Tosylat 98 als Rohprodukt mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert wurde.

Die AGC-Untersuchung zeigte, daß kein Dimethylacetal 99 entstand. 99 wurde zu Vergleichszwecken aus dem Keton 66 mit Orthoameisensäuremethylester synthetisiert. Die Abwandlung der Ketogruppe im Ketobenzoat 93 zur Methylengruppe durch Wittig-Reaktion mit Methyltriphenylphosphoniumbromid ergab Methylenbenzoat 100 nur in geringer Ausbeute, wodurch Reaktionsweg b zur Synthese des Ketons 66 nicht geeignet war.

Schema 9



3.2 Photolyse des 6-syn-Methyl-D₃-6-anti-methylbicyclo- (3.1.1)heptan-2-on-tosylhydrazons 71-D₃

Das Tosylhydrazon 71-D₃ wurde in 1n NaOH/DME(3:1)-Lösung 12h bei Raumtemperatur photolysiert. Nach Aufarbeitung erfolgte die Identifizierung der Reaktionsprodukte durch Vergleich der Retentionszeiten mit authentischen Proben. Die relativen Produktanteile wurden gaschromatographisch bestimmt und stimmen recht gut mit den von K.Lanfermann⁵²⁾ gefundenen Werten überein.

Mittels HPLC und PGC konnte Norterpineol 102 isoliert werden.

Tabelle 2

<u>101</u>	<u>102</u>	<u>103a,b</u>	<u>104</u>	<u>105/106a,b</u>	<u>107a,b</u>	<u>108</u>
Spur	15,2	5,2	41,5	6,6	28,2	3,2

3.3 Reaktionsverlauf

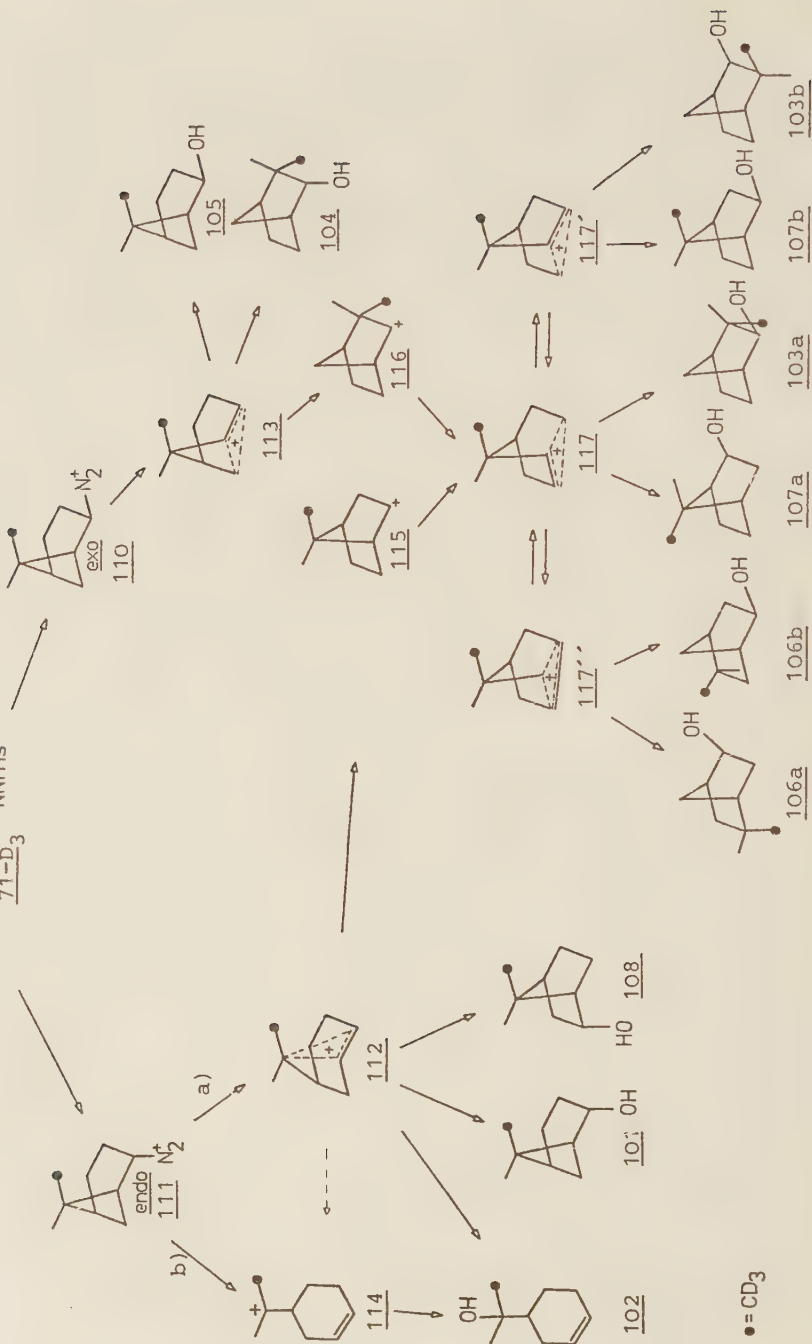
Die Bildungsmöglichkeiten der Produkte sind in Schema 10 dargestellt.

Aus dem Tosylhydrazon 71-D₃ entstehen die exo- und endo-Diazoniumionen 110 und 111. Unter Beteiligung der trans-ständigen Brücke bilden sich die delokalisierten Kationen 112 und 113, die durch Reaktion mit dem Nucleophil die Alkohole 101 und 108 bzw. 104 und 105 bilden. Der geringe Anteil an Nopinanol 101 und 105 (Spur, ca. 0,3%⁵²⁾) und der relativ dazu hohe Anteil an endo-Alkoholen 108 und 104 (3,2% bzw. 41,5%) wurde von Whittaker³⁸⁾ mit einer unsymmetrischen Ladungsverteilung der Kationen 112 und 113 erklärt. Eine Umwandlung der Kationen 112 $\rightleftharpoons$ 113, wie man es im analogen Pinanylkation³⁸⁻⁴⁰⁾ beobachtet, findet hier nicht statt. Sowohl die säurekatalysierte Umlagerung von endo-6,6-Dimethylbicyclo(3.1.1)heptan-2-ol⁷⁴⁾, als auch die Solvolyse des entsprechenden Brosylats⁷⁵⁾ führt nicht zu den Alkoholen 104 und 105. Die säurekatalysierte Umlagerung des entsprechenden exo-Alkohols⁷⁴⁾ ergibt keine endo-Alkohole 101 und 108.

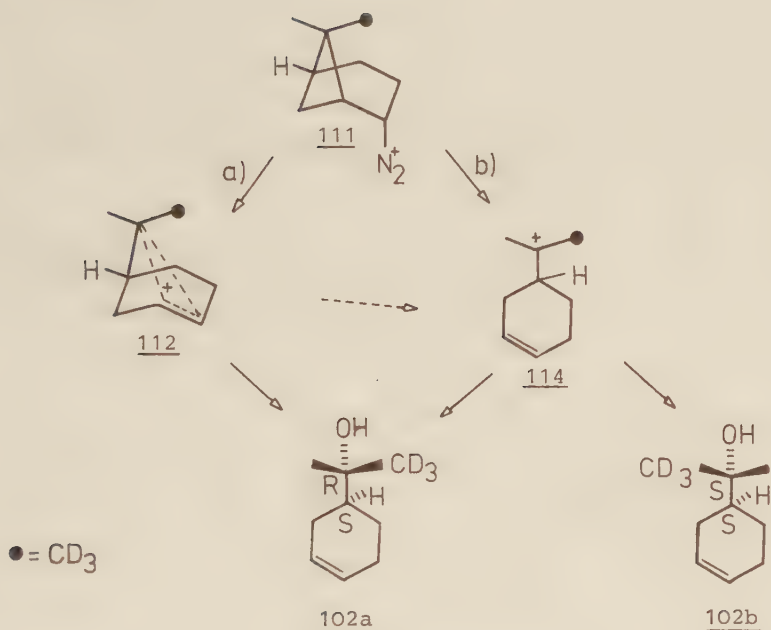
Die Kationen 112 und 113 lagern sich zum Kation 117 um, aus dem sich die exo-Alkohole 103a,b, 106a,b und 107a,b ableiten. Das Produktverhältnis der exo-Alkohole ist mit dem der Photolysen von 7,7-bzw. 3,3-Dimethylbicyclo(2.2.1)heptan-2-ontosylhydrazon^{76,77)} identisch.

Das Diazoniumion 111 kann neben dem nichtklassischen Kation 112 auch das tertiäre Kation 114 generieren, aus denen sich der Alkohol 102 bildet. Ein geringer Anteil an Norterpineol 102 könnte aus dem exo-Diazoniumion 110 stammen, da Whittaker bei der Desaminierung des entsprechenden exo-Amins 6% Norterpineol gefunden hat. Dies steht jedoch im Gegensatz zur Desaminierung in wäßrigem Eisessig und der Protonierung von 6,6-Dimethylbicyclo(3.1.1)hept-2-en bei denen kein Norterpineol gefunden wird. Ob das Fragmentierungsprodukt aus dem nichtklassischen Kation 112 und/oder dem Kation 114 gebildet wird, läßt sich durch die Markierung der Methylgruppe erkennen und ist in Schema 11 erläutert.

Schema 10



Schema 11



Fragmentiert das Diazoniumion 111 unter Bildung des tertiären Kations 114 Weg(b), so kann sich das Nucleophil gleichberechtigt von zwei Seiten dem offenen Kation nähern unter Bildung der Diastereomeren 102a und 102b.

Dem gemäß Reaktionsweg (a) gebildeten nichtklassischen Kation 112 kann sich ein Nucleophil nur von der Rückseite her nähern, so daß selektiv das Diastereomere 102a gebildet wird.

Durch Vergleich der relativen Intensitäten der Methylsignale (Singulett) im 400 MHz-¹H-NMR-Spektrum kann eine Entscheidung getroffen werden, auf welchen Weg die Bildung des Fragmentierungsproduktes erfolgt.

Reaktionsweg (a) ergibt ein Methylsignal (Singulett), wohingegen Reaktionsweg (b) zwei intensitätsgleiche Methylsignale liefert. Wie das ¹H-NMR-Spektrum zeigt, beträgt die relative Intensitätsverteilung der Methylsignale bei 1,13ppm und 1,12ppm 75:25.

~~BRUNER~~

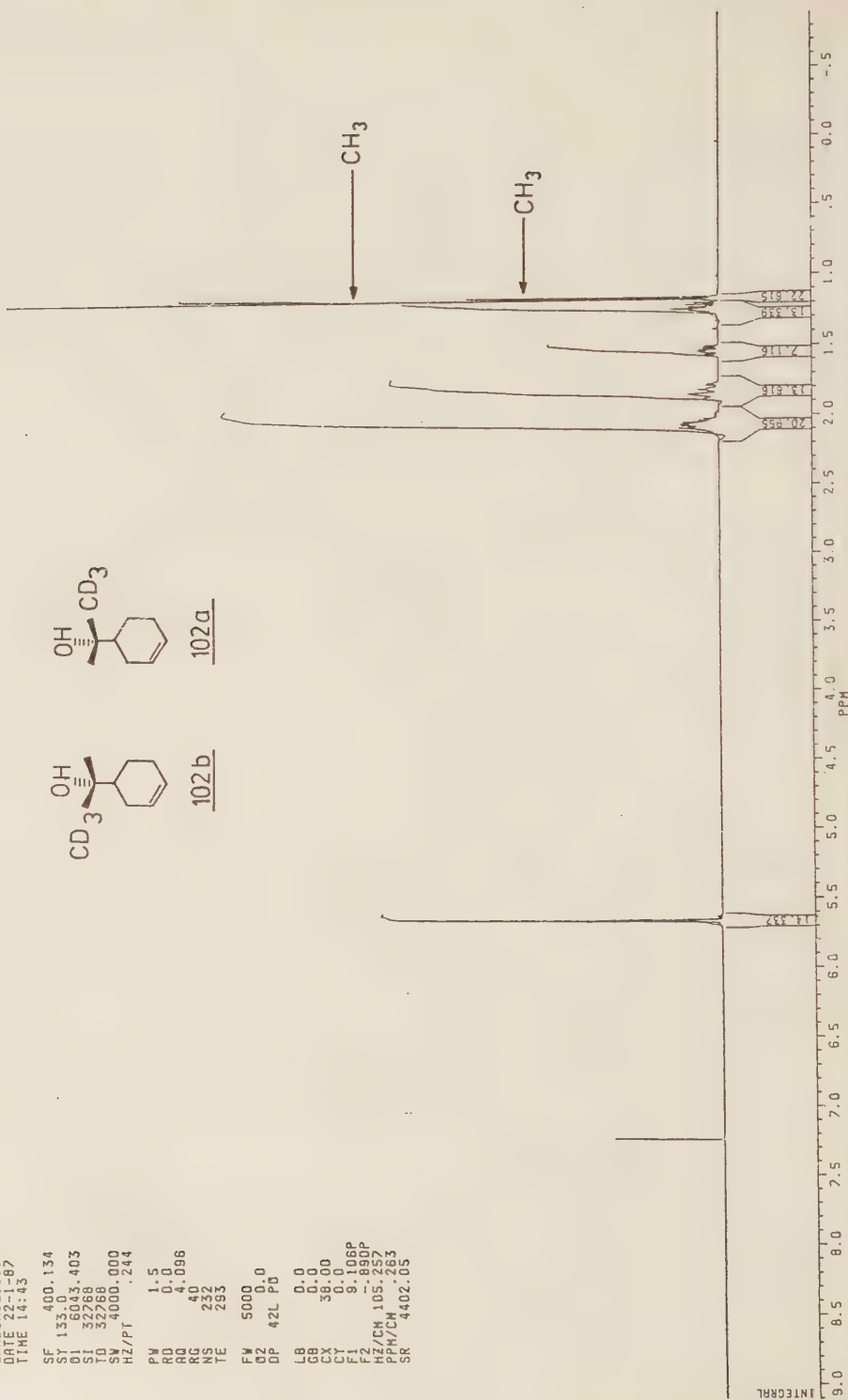
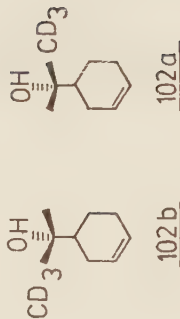
ZAND082.010
DATE 28-1-87
TIME 14:43

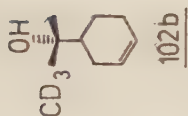
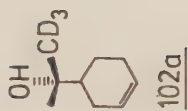
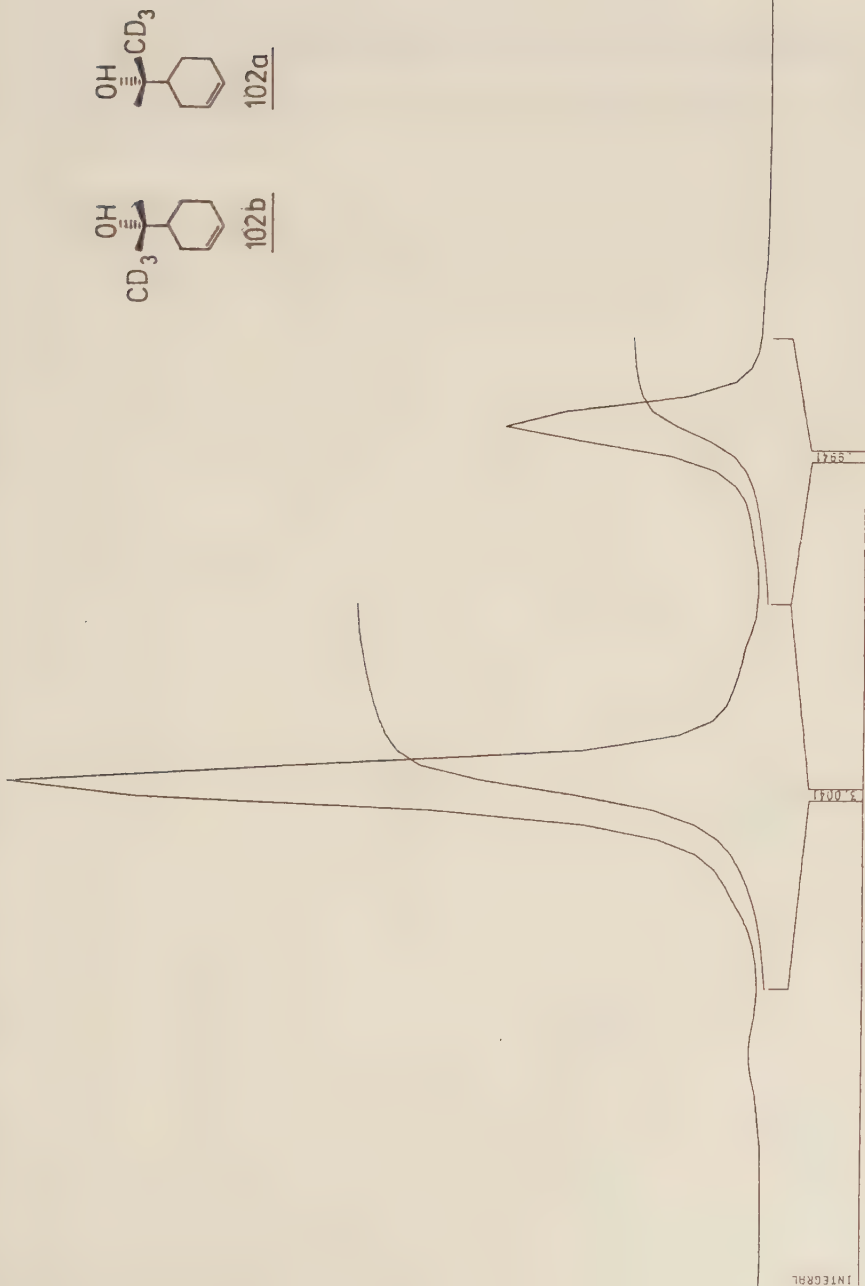
SF 400.134
SY 133.0
D1 5043.403
T0 32268
SV 4000.000
HZ/PT .244

PW 1.5
RD 0.0
AQ 4.096
NS 232
TE 293

FW 5000
D2 0.0
DP 42L PD

LB 0.0
GB 0.0
CX 38.00
CY 0.0
F1 9.106P
F2 -890P
P2/CH 105.232
P1/CH 283
SR 4402.03





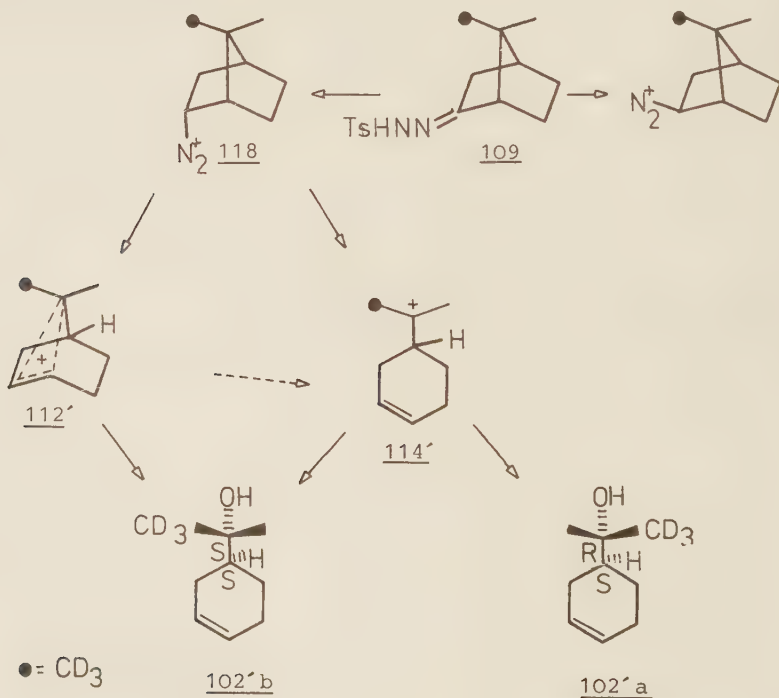
Die Konfigurationszuordnung des markierten Norterpineols 102 läßt Rückschlüsse über die Stereochemie der Fragmentierung zu.

3.4 Konfigurationszuordnung und Stereochemie

In der vorangegangenen Diplomarbeit wurde das 7-syn-Methyl-D₃-7-anti-methylbicyclo(2.2.1)heptan-2-on-tosylhydrazon 109 photolysiert.

Auch hier fragmentierte das endo-Diazoniumion 118 zu Norterpineol 102'. Die ¹H-NMR-Untersuchung zeigte eine relative Intensitätsverteilung der Methylsignale bei 1,13ppm und 1,12ppm von 19:81.

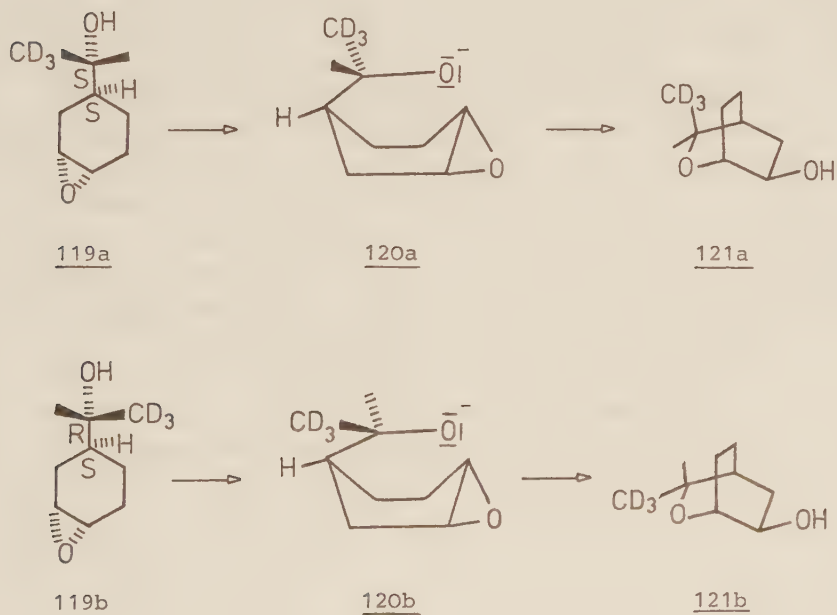
Schema 12



Das Diastereomergemisch 102' wurde in die Epoxialkohole 119a,b überführt, die nach Cyclisierung 3-Methyl-D₃-3-methyl-2-oxabicyclo(2.2.2)octan-6-exo-ol 121a,b bildeten.

Die CD₃-Gruppe des Diastereomeren mit S,S-Konfiguration 119a war nach Cyclisierung exo-ständig, während das Diastereomere mit R,S-Konfiguration 119b zum Alkohol 121b mit endo-ständiger CD₃-Gruppe cyclisierte.

Schema 13



Durch NMR-spektroskopische Untersuchungen konnte der endo-ständigen Methylgruppe der undeutierten Verbindung 121 im ^1H -NMR-Spektrum ein Singulett bei 1,10ppm, der exo-ständigen Methylgruppe ein Signal bei 1,28ppm zugeordnet werden. Im Spektrum von 121a,b war die Intensitätsverteilung bei 1,10ppm und 1,28ppm 80:20. Das bedeutete, daß 80% der diastereomeren Norterpineole 102' die S,S-Konfiguration 102'b besaßen. Das ^1H -NMR-Spektrum von Norterpineol 102 zeigt eine Intensitätsverteilung der Methylsignale bei 1,13ppm und 1,12ppm von 75:25. Es überwiegt somit das Diastereomere 102a mit R,S-Konfiguration, was eine Beteiligung des Kations 112 fordert, da durch Eintritt des Nucleophils von der Rückseite die R-Konfiguration an C-7 des Norterpineols ausgebildet wird.

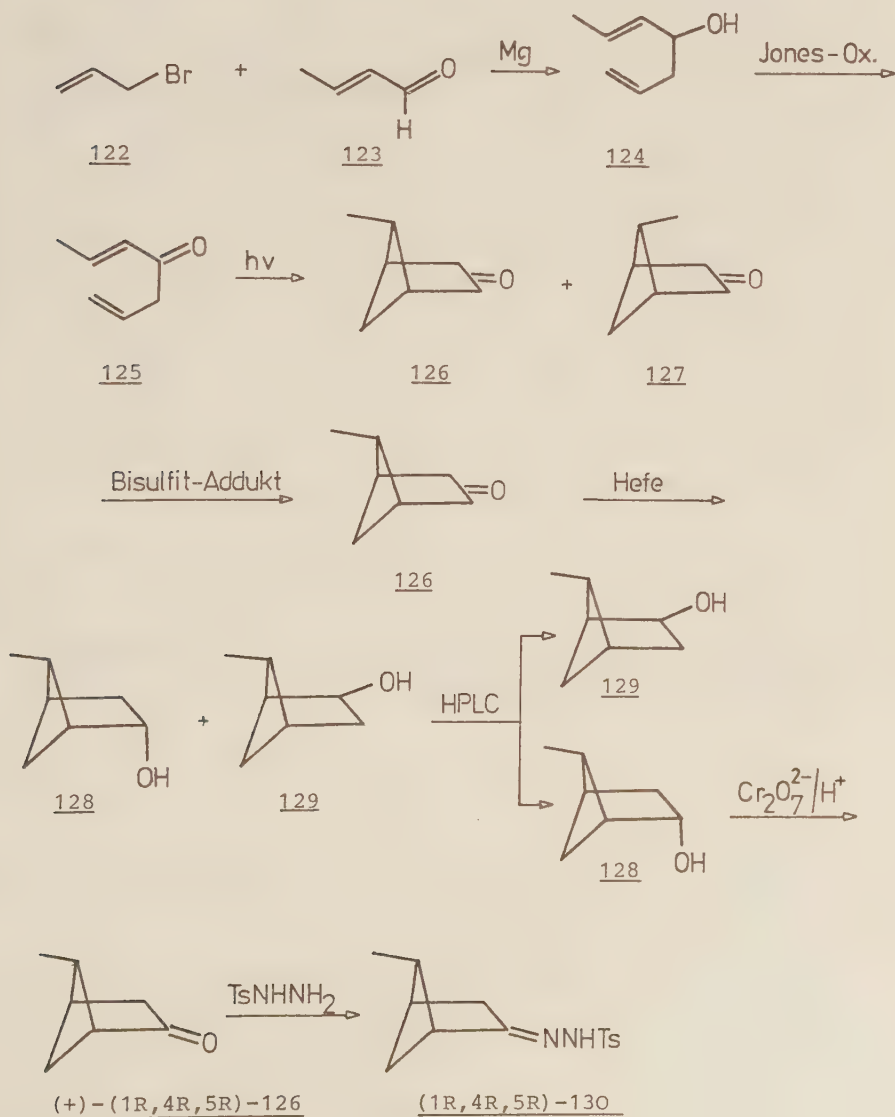
Da die Fragmentierung der Diazoniumionen 111 und 118 mit ähnlichen Anteilen von Inversion an C-7 abläuft, scheint ein Rückseitenangriff des Nucleophils unter gleichzeitiger Spaltung der C-1-C-6- σ -Bindung und Austritt des Stickstoffs wenig wahrscheinlich zu sein. Dieser Vorgang sollte im Diazoniumion 111 aufgrund der höheren Spannung des Cyclobutanringes eher erfolgen als im Diazoniumion 118 und den Anteil an R-Konfiguration im Norterpineol 102 erhöhen.

Der eher geringere Anteil an R-Konfiguration in 102 zeigt, daß die Diazoniumionen 111 und 118 etwa zu gleichen Teilen über die klassischen und nichtklassischen Kationen 114/114' und 112/112' fragmentieren.

4. anti-5-Methylbicyclo(2.1.1)hex-2-yl-kation

4.1 (1R,4R,5R)-anti-5-Methylbicyclo(2.1.1)hexan-2-ontosylhydrazon 130

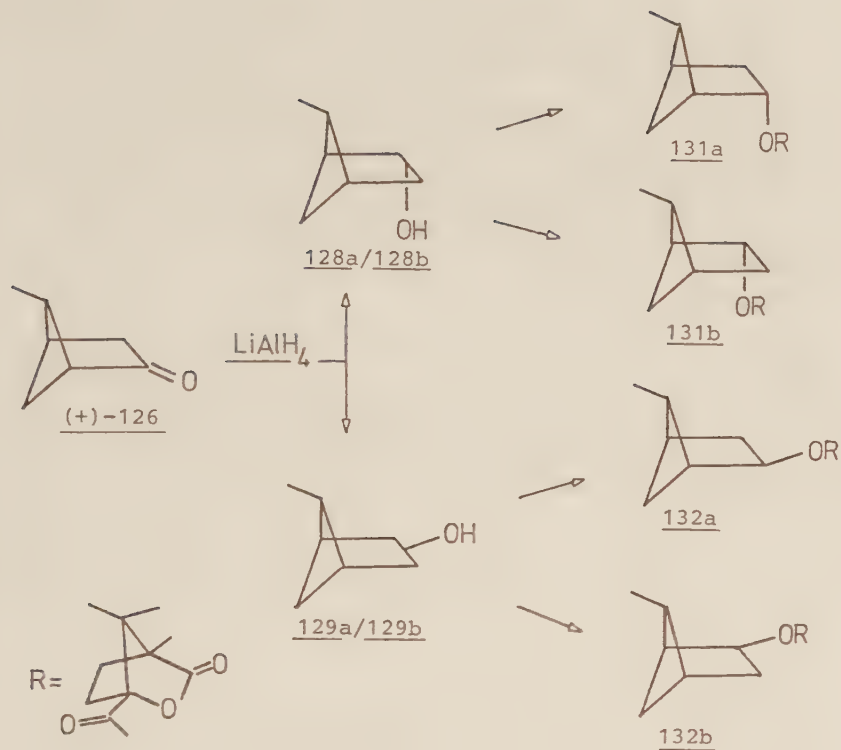
Schema 14



Crotonaldehyd ergab in einer Grignard-Reaktion mit Allylmagnesiumbromid den Alkohol 124, der durch Jones-Oxidation in das Keton 125 überführt wurde⁷⁸⁾. Photoinduzierter Ringschluß des Ketons 125 führte zu einem Gemisch (3:1) der isomeren 5-anti-Methyl- und 5-syn-Methylketone 126 und 127^{35,78)}. Über das Bisulfit-Addukt^{79,90)} ließ sich das Keton 126 isolieren, das durch enzymatische Reduktion^{81,86)} mit Hefe die optisch aktiven endo- und exo-Alkohole 128 und 129 ergab. Die Trennung des Alkoholgemisches 128/129 erwies sich als schwierig und ließ sich nur mit Hilfe der HPLC durchführen. endo-Alkohol 128 konnte zu 88,1% und exo-Alkohol 129 zu 88,6% angereichert werden. Eine isomerenreine Auftrennung war präparativ nicht möglich, da sie mit zu großem Substanzverlust verbunden war; lediglich zur Charakterisierung der Alkohole 128 bzw. 129 (s. Abschnitt 9.4) wurde das Keton 126 mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert und die entstandenen Alkohole isomerenrein aufgetrennt. Schwefelsaure Natriumdichromat-oxidation ergab das optisch aktive Keton (+)-(1R,4R,5R)-126, das mit Toluolsulfonylhydrazid in das Tosylhydrazon (1R,4R,5R)-130 überführt wurde^{35,80)}. Diese Umwandlungen waren für die Racemate bereits beschrieben.

4.1.1 Enantiomere Reinheit und Konfiguration von (1R,4R,5R)-anti-5-Methylbicyclo(2.1.1)hexan-2-on-tosylhydrazon 130

Die enantiomere Reinheit und Konfiguration des Tosylhydrazons 130 wurde über das Keton (+)-126 bestimmt.



Das durch Oxidation des endo-Alkohols 128 entstandene Keton (+)-126 war nicht enantiomerenrein, da der endo-Alkohol 128 nicht vollständig von seinem exo-Isomeren 129 getrennt werden konnte. Die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid lieferte die zwei Enantiomerenpaare 128a/128b und 129a/129b, die mit (-)-Camphansäurechlorid in die diastereomeren Ester 131a/131b und 132a/132b überführt wurden⁸⁷⁾. Mit Hilfe der AGC-Untersuchung (s. Abschnitt 9.6.1) konnte die enantiomere Reinheit zu 73,8% bestimmt werden, die der des Tosylhydrazons 130 entsprach.

Mittels Circular dichroismus (CD) wurde dem Keton (+)-126 die (1R,4R,5R)-Konfiguration zugeordnet (s. Abschnitt 9.6.2).

4.2 Photolyse von (1R,4R,5R)-anti-5-Methylbicyclo(2.1.1)hexan-2-on-tosylhydrazon 130

Das Tosylhydrazon 130 wurde in 0,2n NaOH 2h unter Eiskühlung photolysiert. Nach der üblichen Aufarbeitung erfolgte die Identifizierung der Reaktionsprodukte anhand von Vergleichssubstanzen und durch Vergleich mit der relativen Produktzusammensetzung der von V.Zellmer³⁵⁾ durchgeführten Photolysen.

Tabelle 3

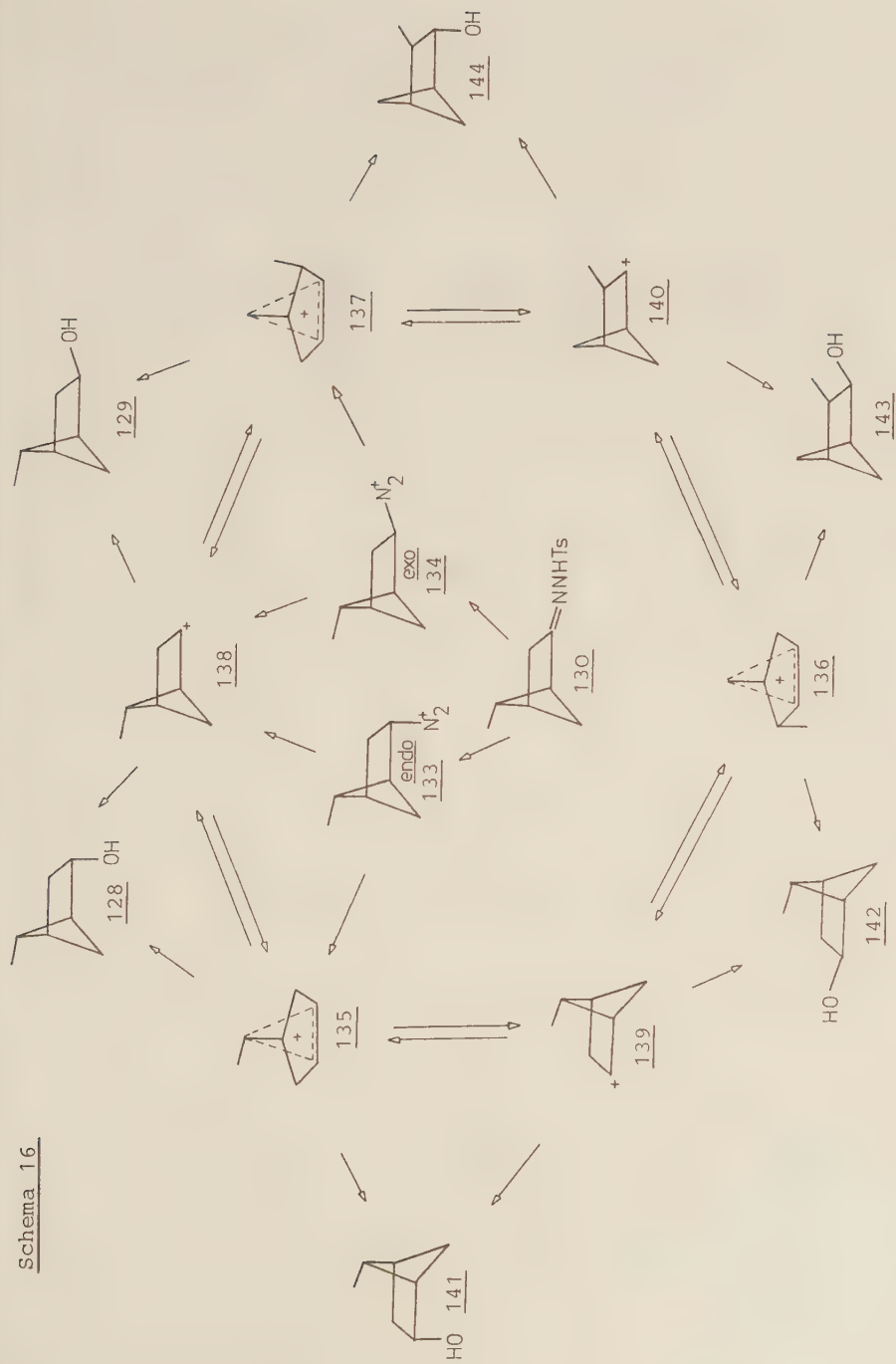
<u>147</u>	<u>148</u>	<u>144</u>	<u>142</u>	<u>129</u>	<u>128</u>	<u>141</u>	<u>143</u>
1,9	18,1	27,9	4,3	18,5	21,2	7,0	1,1

Durch PGC konnte der Alkohol 148 aus dem Produktgemisch abgetrennt werden.

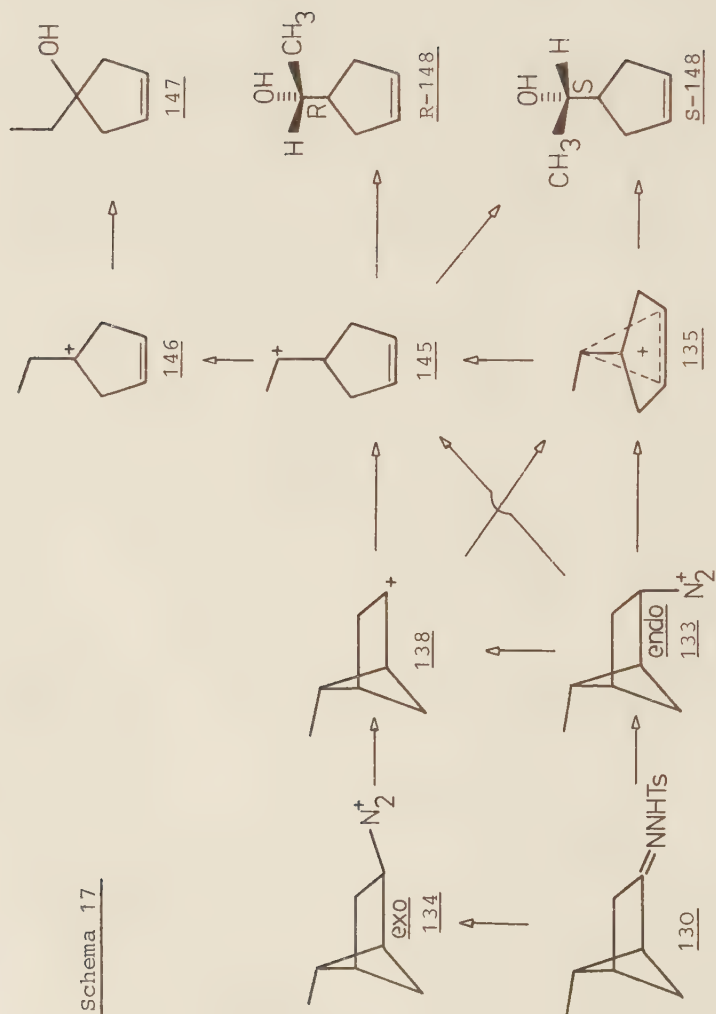
4.3 Reaktionsverlauf

Schema 16 und 17 zeigt die Bildungsmöglichkeiten der Produkte. Das Tosylhydrazon 130 bildet die exo- und endo-Diazoniumionen 134 und 133, die in die verbrückten Kationen 135-137 und auch in die klassischen Kationen 138-140 übergehen können. Die gegenseitige Umlagerung der verbrückten Kationen 135 $\rightleftharpoons$ 136 $\rightleftharpoons$ 137 über die klassischen Kationen 138-140 und die Beteiligung der nichtklassischen und klassischen Kationen an der Produktbildung zeigen die von Kirmse⁸⁰⁾ durchgeführten Desaminierungen der exo- und endo-5-syn-Methylbicyclo(2.1.1)-hex-2-yl-amine und die Photolysen der 3-exo und 5-anti-Methylbicyclo(2.1.1)hexan-2-on-tosylhydrazone. Sollten nur nichtklassische Kationen 135-137 produktbestimmend sein, so sollten die Alkoholpaare 128/141, 142/143, 144/129 in einem konstanten, vom Edukt unabhängigen Verhältnis entstehen; entsprechendes gilt für die Paare 128/129, 141/142, 143/144, wären die klassischen Kationen 138-140 produktbestimmend. Die Desaminierungs- und Photolyseergebnisse lassen sich am besten erklären, wenn man klassische und nichtklassische Kationen als produktbildende Zwischenstufen annimmt.

Schema 16



Schema 17



Die Bildung der Fragmentierungsprodukte ist in Schema 17 dargestellt. Aus dem endo-Diazoniumion 133 und dem Kation 138 können zunächst das verbrückte Kation 135 gebildet werden. Dem verbrückten Kation 135 kann sich ein Nucleophil nur von der Rückseite her nähern, was zur selektiven Bildung von S-148 führt, wohingegen das klassische Kation 145 als achirale Zwischenstufe gleiche Anteile von S-148 und R-148 bildet. Durch 1,2-H-Verschiebung bildet sich aus 145 das tertiäre Kation 146, das zum Alkohol 147 reagiert. Das Auftreten des Kations 138 als Vorstufe der Kationen 135 und 145 wird durch die Desaminierung von exo-5-syn-Methylbicyclo(2.1.1)hex-2-yl-amin und der Photolyse von 3-exo-Methylbicyclo(2.1.1)hexan-2-on-tosylhydrazon unterstützt, da auch aus diesen Verbindungen der Alkohol 148 gebildet wird⁸⁰⁾. Das Kation 138 kann aber nicht alleinige Vorstufe des Alkohols 148 sein, da bei der Desaminierung von endo-5-syn-Methylbicyclo(2.1.1)hex-2-yl-amin etwa 6 mal soviel Alkohol 148 (39,2%) gebildet wird wie aus dem exo-Amin (6,2%).

Die Bestimmung der enantiomeren Reinheit und der Konfiguration zeigt, ob der Alkohol 148 selektiv über das nichtklassische Kation 135 gebildet wird.

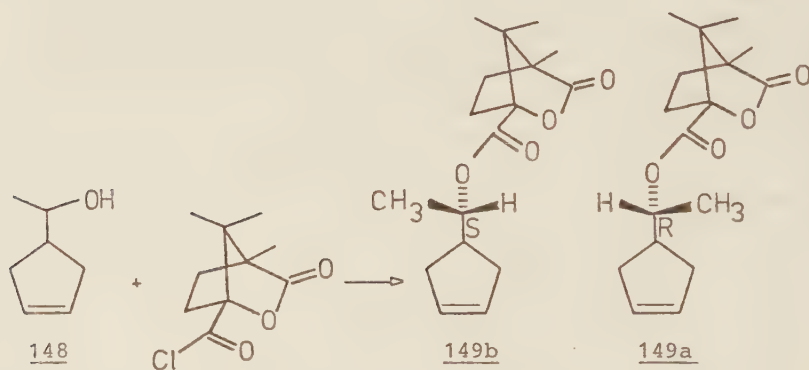
4.4 Konfigurationszuordnung und Stereochemie

4.4.1 Enantiomere Reinheit von 1-(3-Cyclopenten-1-yl)ethanol 148

Würde der Alkohol 148 stereoselektiv über das verbrückte Kation 135 gebildet, so sollte seine enantiomere Reinheit der des Tosylhydrazons 130 entsprechen. Die unselektive Bildung über Kation 145 sollte zu racemischen Alkohol 148 führen.

Veresterung von Alkohol 148 mit (-)-Camphansäurechlorid^{87,114)} ergab die diastereomeren Ester 149a/149b.

Schema 18

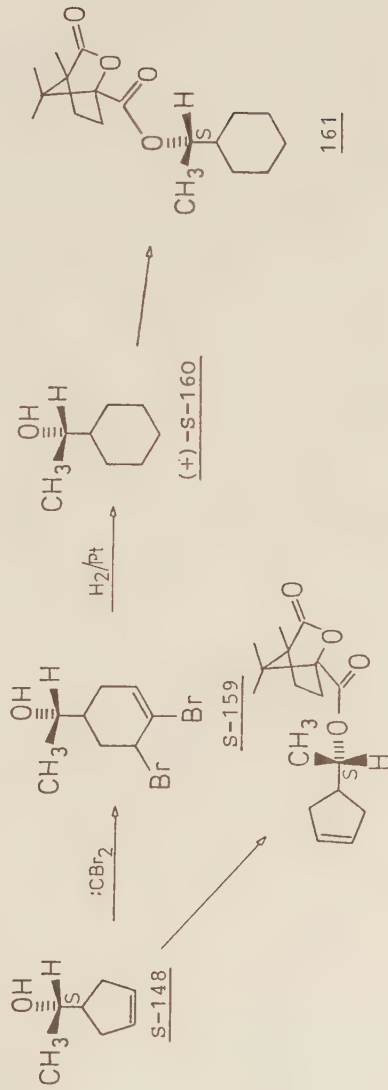
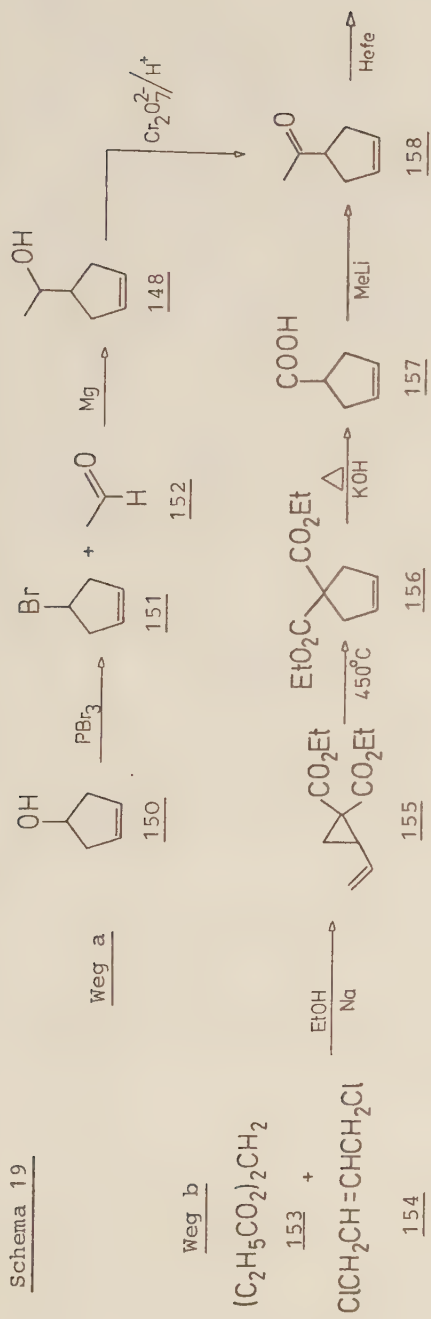


Laut GC-Analyse der Diastereomeren betrug die enantiomere Reinheit von 148 75,6% der enantiomeren Reinheit des eingesetzten Tosylhydrazons 130 und zeigte, daß der Alkohol 148 überwiegend selektiv gebildet wurde.

4.4.2 Konfiguration von 1-(3-Cyclopenten-1-yl)ethanol 148

Erfolgt die stereoselektive Bildung des Alkohols 148 über das nichtklassische Kation 135, so überwiegt im Enantiomerenpaar R-148/S-148 das Enantiomere mit S-Konfiguration. Die Konfigurationszuordnung ist in Schema 19 und 20 dargestellt.

Schema 19



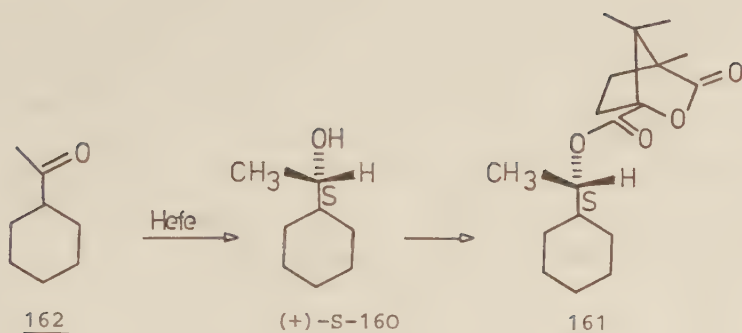
Das Keton 158 wurde auf zwei unabhängigen Synthesewegen dargestellt.

Die Reaktion von Phosphortribromid mit 3-Cyclopenten-1-ol 150 (Weg a) ergab 4-Bromcyclopenten 151^{88,89)}, das in einer Grignard-Reaktion mit Acetaldehyd 152 das 1-(3-Cyclopenten-1-yl)ethanol 148 bildete³⁵⁾. Die Trennung des Alkohols 148 von unerwünschten Nebenprodukten gelang nur durch Kombination von LPLC und PGC. Chromsäureoxidation führte zum 3-Cyclopenten-1-yl-methylketon 158. Die aufwendige Isolierung des Alkohols 148 macht den Syntheseweg a präparativ nicht sinnvoll. Größere Mengen Keton 158 wurden daher über Syntheseweg b dargestellt. Die Umsetzung von Malonsäurediethylester 153 mit 1,4-Dichlor-2-buten 154 (cis/trans Gemisch) lieferte die Diethylester 155 und 156 im Verhältnis 68:32⁹⁰⁻⁹²⁾. Bei 450°C lagerte sich 155 durch 1,3-Alkylverschiebung zu 156 um. Nach Verseifung des Diethylesters 156 mit Kaliumhydroxid und Decarboxylierung der entstandenen Dicarbonsäure bildete sich 3-Cyclopenten-1-carbonsäure 157, die mit Methyllithium zum Keton 158 umgesetzt wurde⁹³⁻⁹⁶⁾. Hefe-Reduktion⁸¹⁻⁸⁶⁾ von 158 führte zum enantiomerenreinen Alkohol S-148. Dibromcarbenaddition⁹⁷⁻¹⁰¹⁾ an den ungesättigten Alkohol S-148 lieferte unter Ringerweiterung die Dibromverbindung S-159, die nach katalytischer Hydrierung⁷¹⁾ den Alkohol (+)-S-160 bildete. Die optisch aktiven Alkohole (+)-S-160 und S-148 wurden in die Camphansäureester 161 und 149b überführt⁸⁷⁾.

Die Hefereduktion¹⁰²⁾ von Cyclohexylmethylketon 162 ergab enantiomerenreinen (+)-S-1-Cyclohexylethanol 160¹⁰³⁻¹⁰⁹⁾.

Die Konfiguration des rechtsdrehenden Alkohols 160 wurde von Mislow¹⁰⁹⁾ und Freudenberg¹¹⁰⁾ bestimmt. Der Alkohol (+)-S-160 konnte in den Camphansäureester 161 überführt werden, dessen Konfiguration im Alkoholrest bekannt ist.

Schema 20



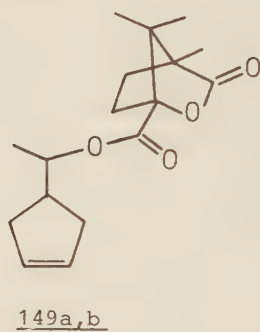
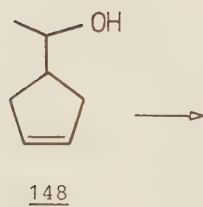
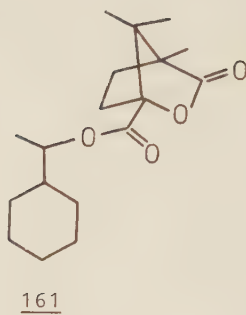
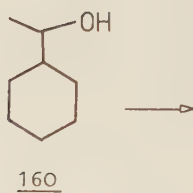
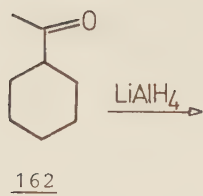
Die AGC-Untersuchung zeigte identische Retentionszeiten für die Ester 161 aus S-148 und 162. Somit konnte dem aus Keton 158 hergestellten Alkohol S-148 und den Estern 149b und 161 die S-Konfiguration zugeordnet werden (s.Schema 19).

Durch AGC-Untersuchung der Ester 149a/149b aus 130 konnte im Alkoholgemisch R/S-148 der Enantiomerenüberschuß dem S-Enantiomeren zugewiesen werden.

Die Bildung von Alkohol 148 mit überwiegender S-Konfiguration und 75,6% enantiomerer Reinheit zeigte, daß die Fragmentierung hauptsächlich unter Inversion erfolgte, die sich mit einem verbrückten Kation 135 erklären läßt.

Vergleichssubstanzen: Die racemischen Ester 149 und 161 wurden aus den racemischen Alkoholen 148 und 160 hergestellt. Der Alkohol 148 entstand bei der Synthese des Ketons 158, während der Alkohol 160 durch Lithiumaluminiumhydridreduktion des Ketons 162 zugänglich war.

Schema 21



Schema 22



Zur Darstellung des Tosylates 130 wurde das Keton 126 enzymatisch zu den Alkoholen 128 und 129 reduziert (s.Schema 14). Die schwierige Trennung der Alkohole mittels HPLC erlaubte jedoch nur eine Anreicherung der beiden Isomeren. So konnte aus zwei Hefe-Reduktionen der endo- Alkohol zu 88,1% bzw. 78,8% und der exo-Alkohol zu 88,6% bzw. 88,9% angereichert werden.

Es zeigte sich, daß die Enantiomerenreinheit des endo-Alkohols 128 aus beiden Reduktionen gleich war und 97,8% betrug.

Der exo-Alkohol wurde allerdings in unterschiedlicher Enantiomerenreinheit gebildet. So war der zu 88,6% angereicherte exo-Alkohol 129 zu 31,6% racemisch, während der zu 88,9% angereicherte Alkohol nur zu 19,8% racemisch vorlag.

Die unterschiedliche enantiomere Reinheit des exo-Alkohols 129 könnte durch eine unterschiedliche Hefe-Qualität, oder durch das in der zweiten Hefe-Reduktion geänderten Hefe/Rohrzucker-Verhältnis hervorgerufen worden sein.

Das endo-Brosylat 163 wurde daher aus dem 88,1% angereicherten endo-Alkohol 128 und das exo-Brosylat 164 aus dem zu 88,9% angereicherten exo-Alkohol 129 durch Umsetzung mit 4-Brombenzolsulfonsäurechlorid dargestellt.

4.5.1 Enantiomere Reinheit und Konfiguration der Brosylate 163 und 164

Die Alkohole 128 und 129 wurden durch Reaktion mit (-)-Camphansäurechlorid in die Camphansäureester 131a/131b und 132a/132b überführt (s.Schema 15).

Die AGC-Untersuchung ergab für den endo-Alkohol 128 eine enantiomere Reinheit von 97,8% und für den exo-Alkohol 80,2%. Diese Werte entsprechen den enantiomeren Reinheiten der endo- und exo-Brosylate 163,164.

Der endo-Alkohol 128 leitete sich vom Keton (1R,4R,5R)-126 ab, während der exo-Alkohol 129 1S,4S,5S konfiguriert war. Entsprechendes gilt für die Brosylate 163 bzw. 164.

4.6 Solvolyse der Brosylate 163 und 164

Die Brosylate 163 und 164 wurden in Aceton/H₂O 18h bei 110°C in einer Druckbirne solvolysiert, wobei die vollständige Umsetzung dünn-schichtchromatographisch kontrolliert wurde. Die Produktidentifizierung erfolgte durch Vergleich der Retentionszeiten mit denen authentischer Proben, sowie durch Vergleich mit dem Photolyseergebnis des Tosylats 130. Der Alkohol 148 wurde durch PGC aus dem Produktgemisch abgetrennt.

Tabelle 4

	endo/ exo	<u>147</u>	<u>148</u>	<u>144</u>	<u>142</u>	<u>129</u>	<u>128</u>	<u>141</u>	<u>143</u>
<u>163</u>	0,881 0,119	3,3	33,2	5,6	6,9	7,6	30,0	9,7	3,6
<u>164</u>	0,111 0,889	1,5	12,6	26,3	7,9	17,0	28,6	5,1	1,0

4.6.1 exo- und endo-anti-5-Methylbicyclo(2.1.1)hex-2-yl-4-brombenzolsulfonat-Gemische 164/163

Die Reduktion von racemischem Keton 126 mit Lithiumaluminiumhydrid führte zu den racemischen exo- und endo-Alkoholen 128 und 129. Durch HPLC-Trennung konnten Gemische unterschiedlicher Zusammensetzung hergestellt werden, die zu den entsprechenden Brosylatgemischen 163/164 umgesetzt wurden. Die Solvolysen erfolgten analog denen der optisch aktiven Brosylate.

Tabelle 5

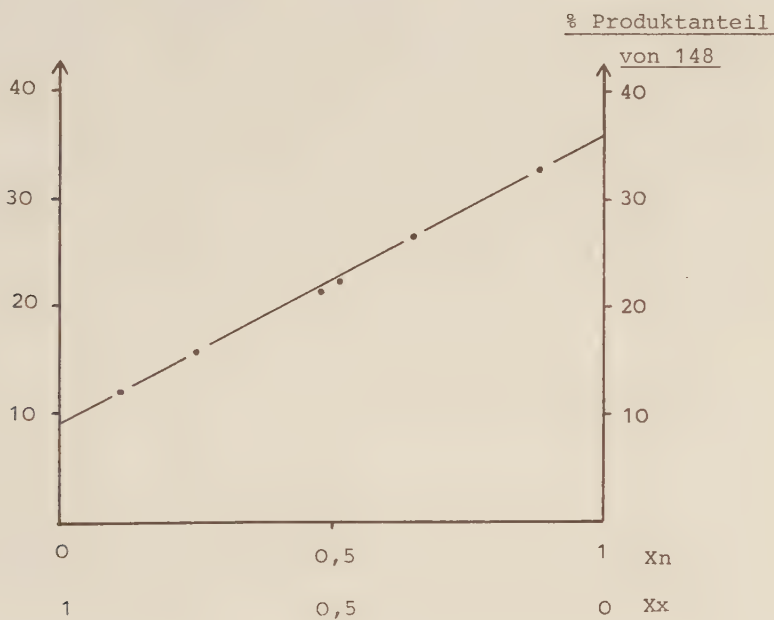
endo/exo Brosylat Xn/Xx	<u>147</u>	<u>148</u>	<u>144</u>	<u>142</u>	<u>129</u>	<u>128</u>	<u>141</u>	<u>143</u>
O,642 O,358	2,75	26,6	12,6	7,8	10,9	29,1	8,1	2,2
O,513 O,487	2,4	22,4	16,8	6,8	13,0	29,7	7,0	1,9
O,480 O,520	2,35	21,4	17,8	7,7	13,0	28,9	6,9	1,9
O,243 O,757	1,9	16,2	23,6	7,6	15,4	28,5	5,6	1,3

Setzt man die relativen Produktanteile der Alkohole 128,129, 141-144, sowie 147 und 148 zum Molenbruch der exo/endo-Brosylate in Beziehung und extrapoliert auf Xn=1 bzw Xx=1, so erhält man die Produktzusammensetzung der Alkohole, die bei der Solvolyse von reinem endo- bzw. exo-Brosylat 163 bzw. 164 entstehen würde. In Abbildung 1 ist dieser Zusammenhang am Beispiel von Alkohol 148 graphisch dargestellt und in der Tabelle 6 sind die rel. Produktzusammensetzungen aufgeführt.

Tabelle 6

	<u>147</u>	<u>148</u>	<u>144</u>	<u>142</u>	<u>129</u>	<u>128</u>	<u>141</u>	<u>143</u>
<u>163</u>	3,5	35,9	3,0	6,8	6,6	30,0	10,2	3,0
<u>164</u>	1,3	9,4	30,0	8,0	18,5	28,2	4,2	0,8

Abb. 1



4.7 Reaktionsverlauf

Die Bildung der Produkte erfolgte analog dem Zerfall der endo- und exo-Diazoniumionen 133 und 134 und ist in Schema 16 und 17 dargestellt (Der N_2^+ -Rest muß durch OBs ersetzt werden).

Die Verhältnisse der aus dem endo-Brosylat 163 gebildeten Alkoholpaare (128+141) zu (129+144) (4,1), sowie die aus dem exo-Brosylat 164 gebildeten Paare (129+144) zu (128+141) (1,5) zeigen, daß sich bei der Solvolyse von exo-Brosylat 164 mehr Produkte vom umgelagerten Kation ableiten. Da Umlagerung und Substitution ähnliche Geschwindigkeiten haben, deutet dies darauf hin, daß das exo-Brosylat mehr an klassischem Kation 138 bildet, das Vorstufe des umgelagerten Kations ist. Ein vergleichbares Verhalten zeigen auch die von Kirmse⁸⁰⁾ durchgeführten Solvolysen der endo- und exo-syn-5-Methylbrosylate, bei denen das Verhältnis der entsprechenden Alkoholpaare (2,5) bzw. (1,8) beträgt.

4.8 Stereochemie

Das aus der Solvolyse der Brosylate 163 und 164 isolierte 1-(3-Cyclopenten-1-yl)ethanol 148 wurde mit (-)-Camphansäurechlorid in die diastereomeren Ester 149a und 149b überführt (Schema 18). Das Verhältnis der entstandenen Ester zeigt Tabelle 7.

Tabelle 7

	<u>149a</u>	<u>149b</u>
<u>163</u>	10,7	89,3
<u>164</u>	52,5	47,5

Der durch Inversion entstandene Anteil an Alkohol 148 aus den Brosylaten 163 bzw. 164 läßt sich nach folgender Gleichung berechnen:

$$F \cdot I = X_n f_n \{ d_n I_n + (1 - d_n) (1 - I_n) \} + (1 - X_n) f_x \{ d_x (1 - I_x) + (1 - d_x) I_x \}$$

X_n/X_x : Molenbruch endo/exo-Brosylat

f_n/f_x : Fragmentierungsanteil endo/exo-Brosylat

I_n/I_x : Inversionsanteil aus endo/exo-Brosylat

d_n/d_x : Anteil des vorwiegenden endo/exo-Enantiomeren

F: Fragmentierungsanteil des exo/endo-Brosylatgemisches

I: Anteil an S-Ester 149b aus der Solvolyse der exo/endo-Brosylate.

Diese Gleichung berücksichtigt, daß die solvolysierten exo- bzw. endo-Brosylate weder enantiomeren- noch isomerenrein eingesetzt wurden und unterschiedliche Anteile an Fragmentierungsprodukte liefern.

Der Inversionsanteil aus dem endo-Brosylat ermittelt sich zu $I_n=93,6\%$ und aus dem exo-Brosylat $I_x=78,1\%$. Wie Abbildung 1 (s.S.49) zeigt, liegen zwei Meßwerte nicht auf der Geraden. Berücksichtigt man die beiden Meßpunkte nicht, so ergibt sich $I_n=92,6\%$ und $I_x=79,2\%$. I_n und I_x lassen sich also zu $\pm 1,1\%$ berechnen.

Die Bildung von Alkohol 148 erfolgt demnach aus dem endo-Brosylat 163 zu 86% und aus dem exo-Brosylat zu 58% stereoselektiv. Wie im Falle der Diazoniumionen kann der hohe Inversionsanteil mit dem nichtklassischen Kation 135 erklärt werden. Die deutliche Inversionszunahme aus dem endo-Brosylat 163 spricht dafür, daß bei einer endo-ständigen Abgangsgruppe die trans-ständige σ -Bindung den Austritt dieser Abgangsgruppe unterstützt und so bevorzugt das nichtklassische Kation 135 gebildet wird (Schema 17). Dem exo-Brosylat 164 steht diese Möglichkeit der Bildung von 135 nicht zur Verfügung, der "Umweg" über Kation 138 zeigt, daß dieses Kation etwa zu gleichen Teilen die Kationen 135 und 145 bildet.

In Tabelle 8 ist der Inversionsanteil(%) aus dem Tosylhydrazon 130 und den exo/endo-Brosylaten 164/163 aufgeführt.

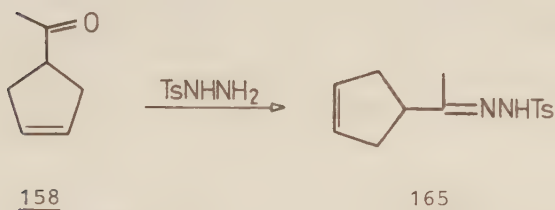
Tabelle 8

<u>164</u>	<u>130</u>	<u>163</u>
79	88	93

Setzt man etwa Gleichverteilung der aus dem Tosylhydrazon 130 entstandenen endo- und exo-Diazoniumionen 133 und 134 voraus (6:4 aus syn-5-Methyltosylhydrazon)⁸⁰⁾, so veranschaulichen die Werte, daß die Stereochemie der Fragmentierung durch die Stellung der Abgangsgruppe weit mehr beeinflußt wird, als durch die Abgangsgruppe selbst.

5.1 3-Cyclopenten-1-yl-methylketontosylhydrazon 165

Das Keton 158 (s.Schema 19) wurde mit p-Toluolsulfonylhydrazid in das Tosylhydrazon 165 überführt.



5.2 Photolyse des Tosylhydrazons 165

Das Tosylhydrazon 165 wurde in 0,2n NaOH 1h unter Eiskühlung belichtet. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das Produktverhältnis(%) der Alkohole 147 und 148 bestimmt.

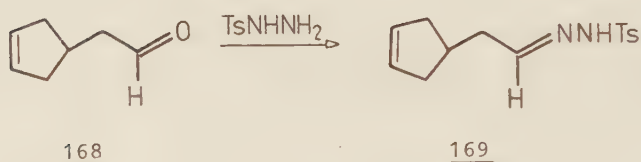
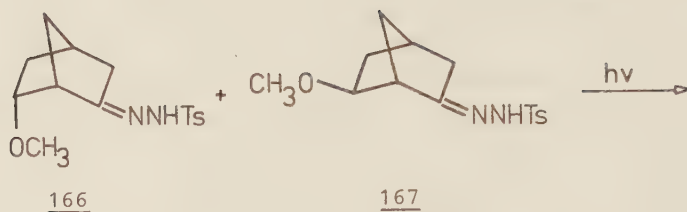
<u>147</u>	<u>148</u>
21	79

5.3 2-(3-Cyclopenten-1-yl)acetaldehydtosylhydrazon 169

Die Photolyse der Tosylhydrazone 166 und 167¹⁾ in 2n NaOH lieferte durch Fragmentierung den Aldehyd 168¹¹²⁾, der mit p-Toluolsulfonylhydrazid zum Tosylhydrazon 169 umgesetzt wurde.

1) Herrn Dr. R. Siegfried danke ich für die Bereitstellung der Tosylhydrazone.

Schema 23



Unter den alkalischen Reaktionsbedingungen der Photolyse kann der Aldehyd 168 polymerisieren, so daß die Ausbeute an Aldehyd und Tosylhydrazon nur wenige Milligramm betrug.

5.4 Photolyse des Tosylhydrazons 169

Die Photolyse wurde in 0,2n NaOH durchgeführt und wie beim Tosylhydrazon 165 das Verhältnis(%) der Alkohole 147 und 148 bestimmt.

<u>147</u>	<u>148</u>
26	74

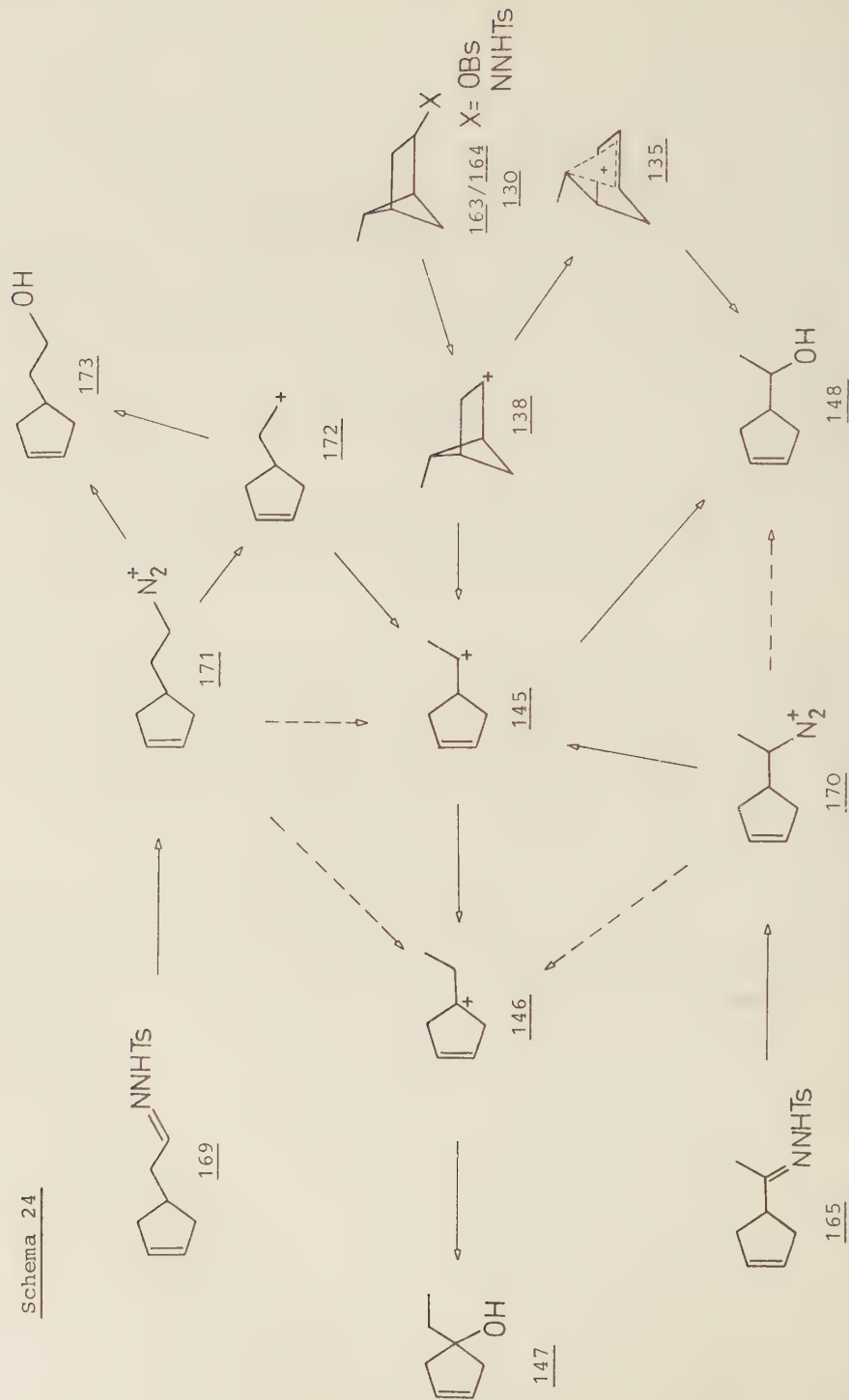
5.5 Diskussion

Das aus dem Tosylhydrazon 169 gebildete Diazoniumion 171 (Schema 24) kann durch Substitution oder über das Kation 172 den Alkohol 173 bilden. Aus 172 entsteht durch H-Verschiebung Kation 145. Substitution liefert den Alkohol 148, während 1,2-H-Verschiebung zum Kation 146 führt, aus dem sich der Alkohol 147 ableitet. Der Anteil an Alkohol 147 (26%) aus dem Tosylhydrazon 169 entspricht annähernd dem 1,2-H-Verschiebungsanteil des Kations 145. Geringe Mengen des Kations 146 können durch 1,3-H-Verschiebung aus dem Kation 172 resultieren.

Aus 3-D-3-Methylbutylamin¹¹³⁾ entsteht das entsprechende tertiäre Kation zu etwa 15% durch 1,3-H-Verschiebung, während es zu ca. 85% durch eine Folge von 1,2-H-Verschiebungen gebildet wird.

Das Diazoniumion 170 kann neben Substitution zu 148 das Kation 145 und durch Nachbargruppenbeteiligung das Kation 146 bilden. Das ähnliche Verhältnis der Alkohole 148 zu 147 aus 165 (79:21) und 169 (74:26) verdeutlicht, daß das Diazoniumion 170 vorwiegend zum Kation 145 reagiert. Wasserstoff und Stickstoff verhalten sich als Abgangsgruppen also nahezu gleich. Die abweichenden Verhältnisse 148/147 aus den endo/exo-Brosylaten 163/164 und dem Tosylhydrazon 130, (163=91:9, 164=88:12, 130=90:10), weisen den Kohlenstoff als schlechtere Abgangsgruppe aus und können mit dem verbrückten Ion 135 als zusätzlicher Vorstufe von 148 erklärt werden.

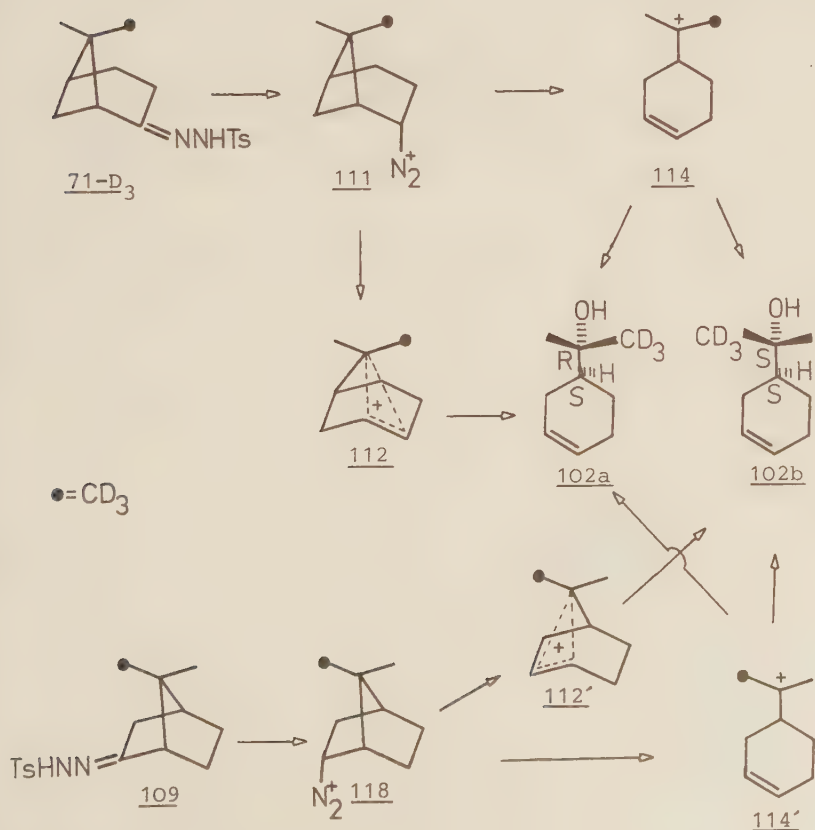
Schema 24



6. Zusammenfassung

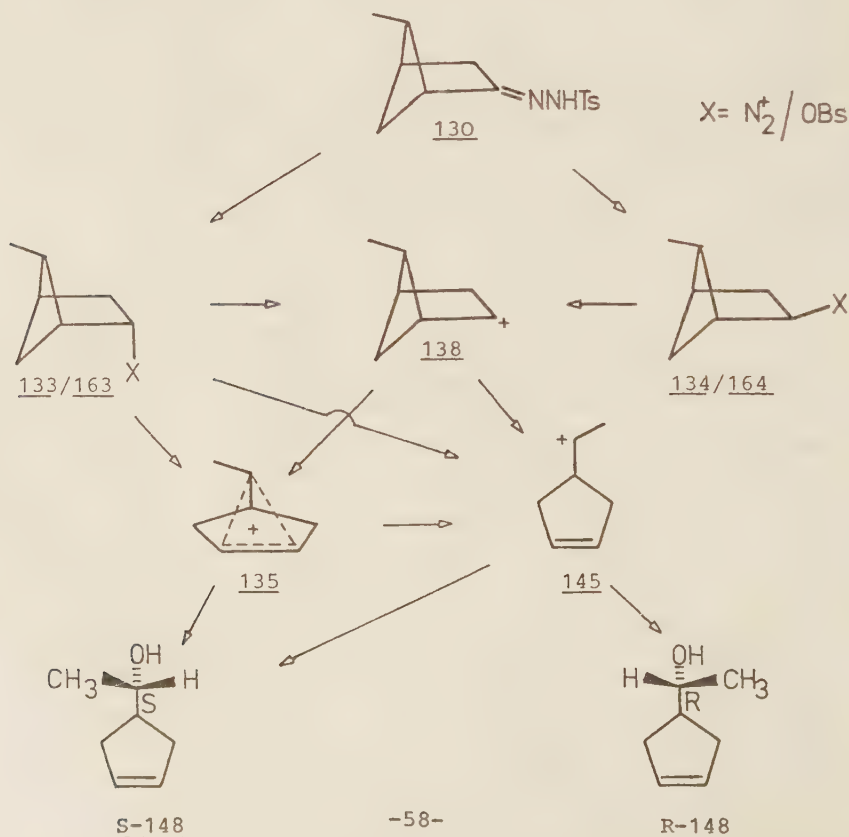
In der vorliegenden Arbeit sollte die Stereochemie kationischer Fragmentierungsreaktionen untersucht werden.

6-syn-Methyl-D₃-6-anti-methylbicyclo(3.1.1)heptan-2-on-tosylhydrazon 71-D₃ wurde in Natronlauge photolysiert. Die Fragmentierung lieferte Norterpineol 102, das durch die Deuteriummarkierung der Methylgruppe als Diastereomerengemisch 102a/102b mit überwiegender (75%) R,S-Konfiguration vorlag. Demnach wurde 102 vorwiegend unter Inversion an C-7 gebildet, wahrscheinlich über das nichtklassische Kation 112.



Die Photolyse des 7-syn-Methyl-D₃-7-anti-methylbicyclo-(2.2.1)heptan-2-on-tosylhydrazons in der vorangegangenen Diplomarbeit ergab Norterpineol 102 mit gleicher Stereoselektivität und ebenfalls unter Inversion. Das stereochemisch übereinstimmende Fragmentierungsverhalten beider Tosylhydrazone schließt einen Angriff des Nucleophils an C-6 des Diazoniumions 111 aus.

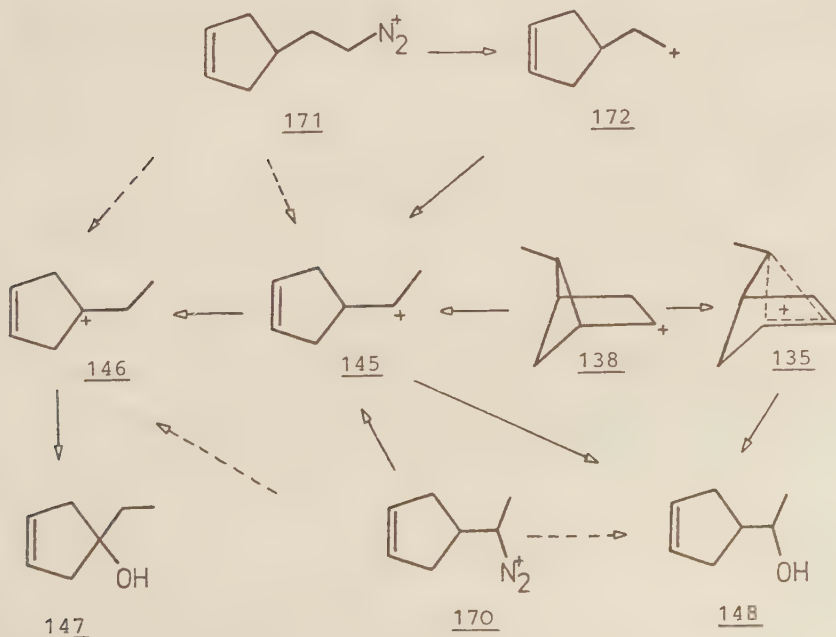
Die Photolyse des optisch aktiven anti-5-Methylbicyclo(2.1.1)hexan-2-on-tosylhydrazons 130 führt zum Enantiomerenpaar S,R-148, wobei das S-konfigurierte Enantiomere zu 88% vorlag. Die Solvolyse der optisch aktiven endo- und exo-anti-5-Methylbicyclo(2.1.1)hex-2-yl-4-brombenzolsulfonate 163 und 164 führte zu Alkohol 148 mit einem Anteil von 93% bzw. 79% an S-Konfiguration.



Auch bei diesen Verbindungen könnte ein nichtklassisches Kation 135 für die überwiegende Inversion verantwortlich sein. Der unterschiedliche Inversionsanteil beider Brosylate und der zwischen diesen Werten liegende Anteil an Inversion, den die Photolyse von 130 ergab, deutet darauf hin, daß der Austritt endo-ständiger Abgangsgruppen durch die trans-ständige C-C-Bindung unterstützt wird und zur Bildung des verbrückten Kations führt.

Das Verhältnis der Alkohole 148 zu 147 aus den Vorstufen 170, 171/172 und 138 demonstriert ähnliches Verhalten von Wasserstoff und Stickstoff als Abgangsgruppe, während Kohlenstoff eine deutlich schlechtere Abgangsgruppe darstellt.

	<u>170</u>	<u>171/172</u>	<u>138</u>
<u>148/147</u>	79/21	74/26	90/10



EXPERIMENTELLER TEIL

7. Geräte und Betriebsbedingungen

7.1 Analytische Gaschromatographie (AGC)

Geräte:	Perkin Ellmer F20; Siemens Sichromat I/II
Trärgas:	Stickstoff (F20,F22), Wasserstoff (Sichromat I/II), Eingangsdruck 0,5-2,0 bar
Durchfluß:	ca.1ml/min
Splitverhältnis:	ca.1/100
Detektor:	Flammenionisationsdetektor (FID)
Säulentemperatur:	jeweils angeben
Säulen:	Glaskapillarsäulen, Durchmesser 0,23-0,38mm; Länge und Belegungsmaterial sind jeweils angegeben.

Injektor- und Detektortemperatur lagen in der Regel um 20-30°C über der Säulentemperatur, bei Temperaturprogrammen um 20-30°C über der Endtemperatur.

Die Identifizierung der Produkte erfolgte durch Vergleich der Retentionszeiten mit denen authentischer Proben und/oder nach präparativer Abtrennung durch Auswertung spektroskopischer Daten. Die Retentionszeiten beziehen sich auf die Zeit zwischen Einspritzung und Peakmaximum. Die relativen Produktanteile bestimmte man anhand der Peakflächen, die durch elektronische Integration (Dialog 308 Computing Integrator, Perkin Elmer Minigrator M-2, Siemens-Integrationssystem) ermittelt wurden. Absolutausbeuten wurden durch Vergleich der Produktpeakfläche mit der Peakfläche eines inneren Standards bestimmt.

7.2 Präparative Gaschromatographie (PGC)

Gerät:	Varian Aerograph 920
Trägergas:	Stickstoff
Durchfluß	120-150ml/min
Detektor:	Wärmeleitfähigkeitsdetektor (WLD)
Säulentemperatur:	jeweils angegeben
Säulen:	gepackte Glassäulen, Durchmesser 9mm; Trägermaterial Chromosorb P; Phasen- material und Säulenlänge sind jeweils angegeben

Injektor- und Detektortemperatur lagen um 30-50°C über der Säulentemperatur.

Die angegebenen Retentionszeiten beziehen sich auf die Zeitspanne zwischen Einspritzung und Peakmaximum.

7.3 Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC)

Pumpen:	Milton Roy Laboratory Data Control Constametric I und II, Knauer HPLC Pump 64, Latek P400
Einspritzung:	System Rheodyne
Detektoren:	Waters Differentialrefraktometer R401, Latek Differentialrefraktometer (präpa- rativ), Knauer Differentialrefraktometer (präparativ)
Säulen:	Si60 Polygosil 60-5, Korngröße 5µm, Länge 30cm, Durchmesser 2,5cm

Die verwendeten Lösungsmittel wurden vor Gebrauch getrocknet, destilliert und im Ultraschallbad entgast.

Die Zusammensetzung der Lösungsmittelgemische, sowie der Durchfluß sind bei der jeweiligen Trennung angegeben. Die Retentionszeiten beziehen sich auf die Zeit zwischen Einspritzung und Peakmaximum.

7.4. Niederdruckflüssigkeitschromatographie (LPLC)

Drucksystem: Synthetische Luft, 1,5bar
Detektor: Melz Differentialfraktometer LCD201
Säulen: Silica Gel 254 (Grace), Korngröße
20-45 μ m, Länge 30cm, Durchmesser 3cm
Lösungsmittel etc. siehe 7.3

7.5 ^1H -Kernresonanzspektroskopie (^1H -NMR)

Geräte: Bruker WP80 (80MHz), Bruker AM400
(400MHz)

Die chemische Verschiebung in ppm bezieht sich auf die δ -Skala. Als innerer Standard wird Deuteriochloroform ($\delta = 7,24$) verwendet. Die Signalform wird durch folgende Abkürzungen beschrieben:

s	Singulett	br	breites Signal
d	Dublett	dd	in Dubletts aufgespalte-
t	Triplett		nes Dublett (analog dt, ddd,...)
q	Quartett		
quin	Quintett	s(br)	breites Singulett
m	Multiplett		
k	komplexes Signal		

7.6 Infrarotspektroskopie (IR)

Gerät: Perkin Elmer Gitterspektrometer 257
Meßbereich: 4000-2000 cm^{-1} und 2000-625 cm^{-1}

Flüssige Substanzen wurden als Film zwischen zwei Natriumchlorid-Platten oder als Lösung in Deuteriochloroform gemessen. Bei Feststoffen fertigte man wasserfreie Kaliumbromidpreßlinge an. Es sind jeweils die intensivsten sowie die für die Molekülstruktur charakteristischen Banden in Wellenzahlen (cm^{-1}) angegeben.

7.7 Schmelzpunktbestimmung (Smp.)

Geräte: Apparatur nach Dr. Tottoli (Fa. Büchi), Mikroheiztisch nach Kofler (Fa. Reichert)

Die angegebenen Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

7.8 Elementaranalysen

Die Elementaranalysen wurden vom mikroanalytischen Laboratorium Ilse Beetz in 8640 Kronach ausgeführt.

8. Reaktionen zu Kapitel 3

8.1 Nopinon 66 ⁵¹⁾

20g (147mmol) β -Pinen 65 wurde in 200ml abs. Methanol gelöst und bei -70°C bis -80°C ozonolysiert. Dabei wurde der Sauerstoffstrom auf 80l/h eingestellt, was einer Ozonbildung von 3,5g/h entsprach, und der austretende Gasstrom durch eine Waschflasche mit Natriumjodid geleitet. Die Ozonolyselösung wurde unter Rühren in eine auf 0°C gekühlte Lösung aus 80g Natriumjodid in 40ml Eisessig und 150ml abs. Methanol gegossen und 1h bei RT gerührt. Man gab gesättigte Natriumhydrogensulfitlösung hinzu, bis die dunkle Farbe des Jods verschwand und alkalisierte mit gesättigter Natriumcarbonatlösung. Die Reaktionsmischung wurde mit Ether extrahiert, über MgSO_4 getrocknet und fraktioniert destilliert.

Ausbeute: 13,2g (66%)

Sdp.: $96^{\circ}\text{C}/18\text{mm}$ (Lit. 51 : $83-86^{\circ}\text{C}/12\text{mm}$)

Durch wiederholte Ozonolysen konnten 170g Nopinon 66 hergestellt werden.

AGC: 30m Marlophen, 120°C

β -Pinen 65 : 3,1 min.

Keton 66 : 8,6 min.

IR.: (Film)

3000-2940, 2900, 1710, 1470, 1425, 1400, 1382, 1350, 1325, 1295, 1265, 1255, 1240, 1215, 1190, 1155, 1105, 1085, 1040, 1008, 965, 948, 925, 890, 875, 840, 795, 765 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR.}$: (80 MHz; CDCl_3)



66

ppm	Integral	Form	J (Hz)	Zuordnung
2,57-1,35	8H	k	-	1-, 3-, 4-, 5-, 7-H
1,24	3H	s	-	6- CH_3 -anti
0,75	3H	s	-	6- CH_3 -syn

8.2 cis-Nopinol 67^{52,59)}

165g (1,20mol) Nopinon 66 wurden in 300ml abs. Ether gelöst und zu einer Suspension aus 47g (1,24mol) LiAlH_4 in 600ml abs. Ether getropft. Nach beendeter Zugabe ließ man noch 1h unter Rückfluß rühren. Es wurde unter Eiskühlung hydrolysiert, der entstandene Niederschlag abgefrittet und gründlich mit Ether gewaschen. Die vereinigten Etherphasen trocknete man über MgSO_4 und zog das Lösungsmittel ab. Das Rohprodukt enthielt 2,5% endo-Alkohol, der durch Umkristallisieren aus n-Hexan entfernt wurde.

Ausbeute: 158g (94,4%)

Smp.: 100°C (Lit. 59 : 102°C)

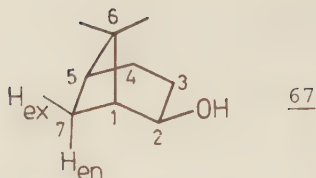
AGC: 30m Marlophen, 120°C

Alkohol 67 : 10,5 min.

IR.: (KBr)

3680-3100, 2970, 2950, 2890, 1475, 1450, 1395, 1378, 1370, 1350, 1328, 1310, 1295, 1270, 1240, 1225, 1155, 1125, 1090, 1030, 1015, 996, 970, 942, 918, 905, 838, 808, 710 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR.}:$ (80MHz; CDCl_3)



ppm	Integral	Form	J (Hz)	Zuordnung
4,26	1H	dt	9,0/3,6	2-H
2,44-1,40	8H	k	-	1-, 3-, 4-, 5-H, 7-H _{ex} , OH
1,22	3H	s	-	6-CH ₃ -anti
1,10	3H	s	-	6-CH ₃ -syn
0,90	1H	d	9,0	7-H _{en}

8,3 9-Methyl-7-oxatricyclo(4.3.0.0^{3,9})nonan 68^{53,54}

150g (1,07mol) Alkohol 67 wurden in 4l abs. Pentan gelöst und zum Sieden erhitzt. In die mit Stickstoff gespülte Lösung gab man 314g (1,45mol) gelbes Quecksilberoxid. Zu der gerührten Reaktionsmischung tropfte man 66,6ml (1,29mol) Brom hinzu und ließ 1h unter Rückfluß rühren. Nach dem Abkühlen wurde filtriert und über MgSO_4 sowie Na_2CO_3 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde über eine 30cm Vigreux-Kolonne bei Normaldruck abdestilliert und anschließend wurde der Ether 68 ebenfalls über die 30cm Vigreux-Kolonne destilliert. Dabei erhielt man ein Gemisch aus 68 und 66 (8:2). Der Ether 68 konnte mittels Niederdruck-flüssigkeitschromatographie (LPLC) gereinigt werden.

Ausbeute: 69,2g (46,8%)

AGC: 25m CW20M, 160°

Ether 68 : 6,3 min.

Keton 65 : 9,5 min.

LPLC: Laufmittel: Et_2O : n-Pentan = 20:80

Durchfluß : 10ml/min.

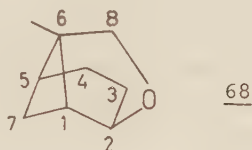
Ether 68 : 28 min.

Keton 65 : 44 min.

IR.: (Film)

3000-2800, 1455, 1385, 1340, 1308, 1192, 1142, 1060, 1025, 1005, 945, 925, 870, 790, 765 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR.}$: (80 MHz; CDCl_3)



ppm	Integral	Form	J (Hz)	Zuordnung
4,50	1H	d(br)	6,4	2-H
3,76	1H	d	9,0	8-H
3,28	1H	d	9,0	
2,41-1,60	7H	k	-	1-, 3-, 4-, 5-, 7-H
1,40	1H	d	9,0	
1,20	3H	s	-	6- CH_3

8.4 9-Methyl-8-oxo-7-oxatricyclo(4.3.0.0^{3,9})nonan 69⁵⁴⁾

27g (196mmol) Ether 68 und 2,7g (20,29mmol) $\text{RuO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ wurden in 1l CCl_4 suspensiert⁵⁵⁾. Zu der gerührten und auf 70°C erwärmten Lsg. tropfte man schnell eine ebenfalls auf 70°C erwärmte Lsg. von 205g (958mmol) NaJO_4 in 1l H_2O und ließ 1,5h bei 70°C kräftig rühren. Nach beendeter Reaktion trennte man die Phasen, filtrierte über einen Büchnertrichter und wusch die H_2O -Phasen sechsmal mit Ether. Die vereinigten Tetra-chlorkohlenstoff- und Etherphasen wurden durch erneute Filtration über einen Büchnertrichter von Resten des $\text{RuO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ befreit, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Das Lacton 69 wurde durch Destillation gereinigt und fiel als wachsartige Substanz an.

Ausbeute: 16,3g (54,8%)

Sdp.: 72°C/(0,1mm) (Lit. 54 : 83-84°C/(0,7mm))

Smp.: 32°C

Durch wiederholte Ansätze konnten 39,2g an Lacton 69 hergestellt werden.

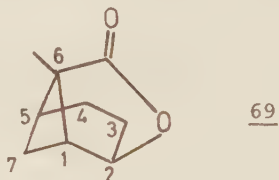
AGC: 20m OV 17, 150°C

Lacton 69 : 9,3 min.

IR.: (Film)

3000-2920, 2880, 1740, 1450, 1385, 1350, 1290, 1270, 1228, 1207, 1150, 1100, 1070, 1040, 1010, 965, 950, 930, 900, 755, 740 cm⁻¹.

¹H-NMR.: (80 MHz; CDCl₃)



ppm	Integral	Form	J (Hz)	Zuordnung
4,92	1H	d (br)	7,0	2-H
2,65	1H	m	-	1-, 3-, 4-, 5-, 7-H
2,40-2,10	2H	k	-	
1,92	4H	s (br)	-	
1,70	1H	d	9,6	
1,32	3H	s	-	6-CH ₃

8.5 8-Hydroxy-8-D₂-cis-nopinol 70-D₂⁵⁴⁾

Zu einer Suspension aus 15g (357mmol) LiAlD₄ in 600ml abs. Ether tropfte man eine Lösung von 36g (23mmol) Lacton 69 in 500ml abs. Ether hinzu und ließ 1h bei RT rühren. Es wurde unter Eiskühlung hydrolysiert, der Niederschlag abfiltriert und gründlich mit Ether nachgewaschen. Die vereinigten Etherphasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Das als Oel anfallende Diol 70-D₂ konnte nach LPLC-Reinigung als weißer Feststoff erhalten werden.

Ausbeute: 36,5g (97,5%)

Smp.: 129°C (Lit. 54 : 131°C-132°C)

AGC: 18m OV 17, 150°C

Diol 7O-D₂ : 17,2 min.

LPLC: Laufmittel: Et₂O

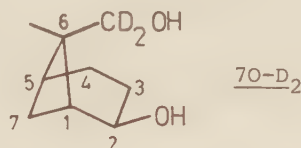
Durchlauf = 9ml/min.

Diol 7O-D₂ = 28 min.

IR.: (KBr)

3600-3100, 2960, 2940, 2890, 2230, 2120, 1475, 1380, 1360,
1300, 1245, 1210, 1190, 1080, 1020, 990, 975, 945, 900,
825, 790 cm⁻¹.

¹H-NMR.: (80 MHz; CDCl₃)



ppm	Integral	Form	J (Hz)	Zuordnung
4,32	1H	dt	9,0/3,0	2-H
2,45	2H	s	-	OH-Prot.
2,35-1,50	7H	k	-	1-, 3-, 4-, 5-H, 7-H _{ex}
1,30	3H	s	-	6-CH ₃
0,92	1H	d	8,6	7-H _{en}

8.6 9-Methyl-7-oxatricyclo(4.3.0.0^{3,9})nonan-8-D₂ 68-D₂

Zu 36g (228mmol) Diol 7O-D₂ gelöst in 75ml abs. Pyridin gab man 52,1g (273mmol) p-Toluolsulfonylchlorid und ließ über Nacht bei 80°C rühren. Nach beendeter Reaktion gab man 250ml Ether hinzu und filtrierte vom ausgefallenen Niederschlag ab. Man wusch mit halbkonzentrierter HCl-Lösung, anschließend zweimal mit gesättigter NaHCO₃-Lösung, zweimal mit gesättigter NaCl-Lösung und trocknete über MgSO₄.

Das Lösungsmittel wurde bei Normaldruck über eine 30cm Vigreux-Kolonne destilliert.

Ausbeute: 28,4g (90,3%)

Sdp.: 78°C/22mm (Lit. 54 : 55-56°C/6mm)

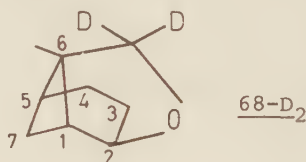
AGC: 2,5m CW20M, 160°C

Ether 68-D₂ : 6,3 min.

IR.: (Film)

2940, 2890, 2210, 2150, 2100, 1465, 1390, 1315, 1260, 1210, 1200, 1150, 1095, 1065, 1040, 1025, 1005, 960, 940, 895, 855, 780, 740 cm⁻¹.

¹H-NMR.: (80 MHz;CDCl₃)



ppm	Integral	Form	J (Hz)	Zuordnung
4,51	1H	m	-	2-H
2,45-2,12	1H	m	-	1-,3-,4-,5-,7-H
2,08-1,97	2H	k	-	
1,80-1,68	4H	k	-	
1,48	1H	d	9,0	
1,26	3H	s	-	6-CH ₃

8.7 8-D₃-cis-Nopinol 67-D₃

In einem ausgeheizten und mit Stickstoff gespülten Dreihalskolben mit Rückflußkühler suspendierte man 26g (102mmol) Li(t-BuO)₃AlD⁵⁸⁾ in 35ml abs. Tetrahydropyran. Über eine Spritze gab man 3,57g (25,5mmol) Ether 68-D₂ gelöst in 5ml abs. THP hinzu und nach einer weiteren Minute 102ml (102mmol)

einer 1M-Lösung von Triethylboran in Hexan. Nach 18-stündigem Rühren goß man die Reaktionslösung in eine gerührte Mischung aus 400ml Ether und 100ml Wasser. Man ließ den Niederschlag absitzen und trennte die klare obere von der milchigen unteren Phase. Die untere Phase versetzte man mit K_2CO_3 , bis sich der fein verteilte weiße Niederschlag zusammenballte und vereinigte die klare überstehende Lösung mit der zuvor abgetrennten oberen Phase. Der Niederschlag wurde nachgewaschen indem man ihn mit 50ml H_2O versetzte und dreimal mit 75ml Ether gut durchschüttelte. Die vereinigten Phasen wusch man dreimal mit gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung, zweimal mit gesättigter $NaCl$ -Lösung, trocknete über $MgSO_4$ und entfernte das Lösungsmittel. Neben Alkohol 67-D₃ lag der deuterierte Alkohol 67b sowie nicht umgesetzter Ether 68-D₂ vor.

Ausbeute: 656mg (18%) an Alkoholgemisch 67-D₃/67b
1,49g (41,7%) an Ether 68-D₂

Durch wiederholte Ansätze konnte 4,4g Alkoholgemisch dargestellt werden.

AGC: 30m Marlophen, 130°C

Ether 68-D₂ : 3,4 min.

Alkohol 67-D₃ : 5,6 min. 76,8%

Alkohol 67b : 7,1 min. 23,2%

LPLC: Laufmittel : Et_2O : n-Pentan = 1:1

Durchfluß : 12ml/min.

Ether 68-D₂ : 12 min.

Alkohol 67-D₃ : 20 min.

Alkohol 67b : 20 min.

Zur Charakterisierung wurde ein Teil des Alkohols 67-D₃ mittels HPLC abgetrennt.

HPLC.: Laufmittel : Et₂O : n-Pentan = 3:7

Durchfluß : 12ml/min.

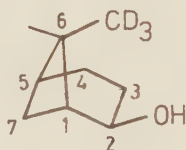
Alkohol 67-D₃ = 15 min.

Alkohol 67b = 18 min.

IR.: (KBr)

3530-3150, 3000, 2960, 2940, 2880, 2280, 2220, 2170, 2080,
1475, 1380, 1365, 1345, 1325, 1150, 1115, 1095, 1080, 1055,
1025, 1000, 960, 705 cm⁻¹.

¹H-NMR.: (80 MHz; CDCl₃)



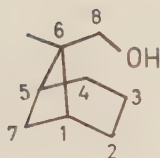
ppm	Integral	Form	J (Hz)	Zuordnung
4,28	1H	dt	9,0/3,6	2-H
2,48-1,70	7H	k	-	1-, 3-, 4-, 5-, 7-H
1,63	1H	s	-	OH-Prot.
1,22	3H	s	-	6-CH ₃
0,90	1H	d	9,0	7-H

In Vorversuchen mit Li(t-BuO)₃AlH wurde die Verbindung 67b isoliert und charakterisiert.

IR.: (CDCl₃)

3620, 2980, 2930, 2890, 1460, 1375, 1270, 1245, 1120, 1075,
1015, 980 cm⁻¹.

$^1\text{H-NMR.}$: (80 MHz; CDCl_3)



67b

ppm	Integral	Form	J (Hz)	Zuordnung
3,59	2H	s	-	8-H
2,10-1,38	10H	k	-	1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 7-H, OH
1,25	4H	s	-	7-H, 6- CH_3

8.7.1 Darstellung von Lithium-tri-tert.-butoxy-aluminium-deuterid⁵⁶⁻⁵⁸⁾

In einem ausgeheizten und mit Stickstoff gespülten Dreihalskolben mit Rückflußkühler suspendierte man 4,76g (113mmol) LiAlH_4 in 200ml abs. Ether. Zu der gerührten Suspension tropfte man 26,04g (0,35mmol) tert.-Butanol, gelöst in 200ml abs. Ether. Anschließend ließ man 2h bei RT nachrühren, entfernte den Ether und trocknete über Nacht an der Oelpumpe.

Ausbeute: 26,87g (93%)

8.8 8- D_3 -Nopinon 66- D_3

Es wurden 4,4g Alkoholgemisch 67- D_3 , 67b in 100ml Ether gelöst. Unter Eiskühlung tropfte man 48ml an Oxidationslösung⁷⁸⁾ hinzu. Nach beendeter Zugabe ließ man noch 1h bei RT rühren und trennte dann die Etherphase von der wäßrigen Phase, welche zuvor mit NaCl gesättigt worden war. Die wäßrige Phase wurde noch viermal mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen wurden zur Entfernung der Chromsalze mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel über eine 30cm Vigreux-Kolonnen eingengt. Das Keton 66- D_3 wurde mit Hilfe der HPLC gereinigt.

Oxidationslösung⁷⁸⁾: 24,5g (80mmol) $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ in
 18,3ml 96% H_2SO_4 (327,6mmol) mit
 H_2O zu einem Gesamtvolumen von
 100ml auffüllen.

Ausbeute: 2,6g (59,9%)

AGC: 41m Marlophen, 150°C

Keton 66-D₃ : 9,7 min.

HPLC: Laufmittel: Et_2O : n-Pentan = 3:7

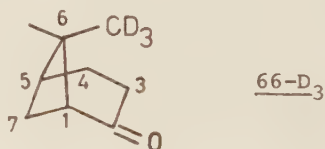
Durchfluß : 12ml/min.

Keton 66-D₃: 7,0 min.

IR.: (Film)

2980, 2900, 2240, 2220, 1715, 1470, 1420, 1385, 1320, 1290,
 1260, 1245, 1210, 1145, 1080, 1055, 1035, 955, 935 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR.}$: (80 MHz; CDCl_3)



ppm	Integral	Form	J (Hz)	Zuordnung
2,59-1,32	8H	k	-	1-, 3-, 4-, 5-, 7-H
1,24	3H	s	-	6-CH ₃

8.9 6-syn-Methyl-D₃-6-anti-methylbicyclo(3.1.1)heptan-2-ontosylhydrazon 71-D₃

Es wurden 4,12g (22,1mmol) p-Toluolsulfonylhydrazid in ca. 5ml heißem abs. Methanol gelöst und mit 6 Tropfen methanolischer HCl-Lösung versetzt. Zu der heißen Lösung gab man 2,6g (18,4mmol) Keton 66-D₃ und ließ über Nacht bei RT rühren. Anschließend wurde der weiße Niederschlag abfiltriert, aus Ethanol/Wasser umkristallisiert und am Oelpumpenvakuum getrocknet.

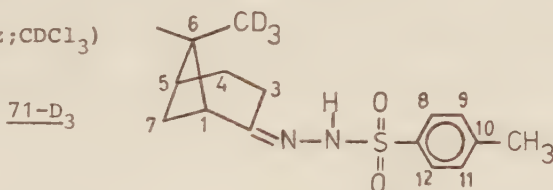
Ausbeute: 4,20g (73,7%)

Smp.: 174°C (Lit. 52 : 176°C-177°C)

IR.: (KBr)

3600-3300, 3210, 2970, 2930, 2880, 2240, 2210, 1600, 1405, 1385, 1365, 1300, 1170, 1095, 1030, 945, 925, 820, 725 cm⁻¹.

¹H-NMR.: (80 MHz;CDCl₃)



ppm	Integral	Form	J (Hz)	Zuordnung
7,81	2H	k	-	8-, 12-H
7,27	2H	k	-	9-, 11-H
2,72-1,78	8H	k	-	1-, 3-, 4-, 5-, 7-H, N-H-Prot.
1,36	1H	m	-	
2,42	3H	s	-	10-CH ₃
1,22	3H	s	-	6-CH ₃

8.10 Photolyse des Tosylhydrazons 71-D₃

Es wurden 1g (3,23mmol) Tosylhydrazon 71-D₃ in 100ml 1n NaOH/DME (3:1) gelöst und 12h bei RT belichtet. Anschließend gab man Ether hinzu, sättigte die wäßrige Phase mit NaCl und trennte die Etherphase ab. Die wäßrige Phase wurde noch viermal mit Ether ausgeschüttelt.

Die vereinigten Etherphasen wurden über MgSO₄ getrocknet und auf 1ml eingengt. Die Identifizierung der Produkte erfolgte durch Vergleich der Retentionszeiten mit authentischen Proben. Es wurden insgesamt 4g (12,9mmol) Tosylhydrazon 71-D₃ photolytisiert.

AGC: 43m CW, 140°C

	<u>101</u>	<u>102a,b</u>	<u>103a,b</u>	<u>104</u>	<u>105/106a,b</u>	<u>107a,b</u>	<u>108</u>
t _r (min.)	8,2	8,5	9,0	9,2	9,9	10,6	11,5
%	Spur	15,2	5,2	41,5	6,6	28,2	3,2

Die Produkte der Photolyse wurden mittels HPLC getrennt.

Laufmittel: Et₂O : n-Pentan = 25:75

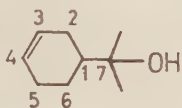
Durchfluß : 12ml/min.

<u>101 / 104</u>	<u>107a,b / 103a,b</u>	<u>102,108</u>	<u>105,106a,b</u>
10 min.	16 min.	23 min.	30 min.
241 mg	265 mg	205 mg	65 mg

Ein Teil des Norterpineols 102 wurde isoliert, indem im Anschluß an die HPLC-Trennung eine PGC-Trennung erfolgte.

PGC: Säule : 5% CW
 Säulenlänge : 0,85m
 Temperatur : 110°C
 Durchfluß : 120ml/min.
 Alkohol 102 : 10 min.
 Alkohol 108 : 17 min.

¹H-NMR.: (400 MHz;CDCl₃) (102 undeutert)



ppm	Integral	Form	J (Hz)	Zuordnung
5,65	2H	k	-	3-, 4-H
2,18	3H	k	-	2-, 5-H
1,81	2H	k	-	6 _{eq} -H, 5-H oder 2-H
1,52	1H	ddt	12,0/5,0/3,0	1-H
1,42	1H	s	-	OH
1,20	1H	dq	12,0/6,0	6 _{ax} -H
1,13	3H	s	-	7-CH ₃
1,12	3H	s	-	7-CH ₃

Die relative Intensitätsverteilung der Methylsignale bei 1,13ppm und 1,12ppm des deuterierten Alkohols 102 betrug 75:25.

8.11 Monotosylierung und Reduktion des 8-Hydroxy-cis-nopinols 70

200mg (1,28mmol) Diol wurden in 10ml abs. Pyridin gelöst, das Reaktionsgefäß mit Stickstoff gespült und auf -28°C abgekühlt. Man versetzte mit 269mg (1,41mmol) p-Toluolsulfonylchlorid und ließ unter Stickstoff 4h bei -28°C rühren. Nach beendeter Reaktion gab man die Reaktionsmischung auf Eiswasser. Die mit Kochsalz gesättigte wäßrige Phase wurde viermal mit auf 0°C gekühltem Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen wurden mit halbkonzentrierter Salzsäure gewaschen, bis die wäßrige Phase sauer war. Anschließend wurde zweimal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotavapor abgezogen.

Ausbeute: 320mg an Rohprodukt.

Das ^1H -NMR-Spektrum zeigte, daß der Ether 68 entstanden war. Das Auftreten von Signalen bei 7,70 und 7,25 ppm im ^1H -NMR-Spektrum und die Banden bei 1370 und 1185 cm^{-1} im IR-Spektrum deuteten darauf hin, daß das Monotosylat im geringen Maße entstanden sein könnte.

Reduktion der Rohlösung

320mg des Rohproduktes wurden in 20ml abs. Ether gelöst und zu einer Suspension aus 48,6mg (1,28mmol) LiAlH_4 in 50ml abs. Ether getropft und 3 Tage unter Rückfluß erhitzt. Anschließend gab man 75ml Ether hinzu, hydrolysierte unter Eiskühlung, wusch den Niederschlag gründlich mit Ether, trocknete die vereinigten Etherphasen mit MgSO_4 und entfernte das Lösungsmittel.

Ausbeute: 102mg (57,6%) an Ether 68 (bezogen auf eingesetztes Diol).

Das ^1H -NMR-Spektrum und das IR-Spektrum und die analytische gaschromatographische Untersuchung zeigten, daß nur der Ether 68 entstanden war. (Die Spektren sind in Abschnitt 8.3 beschrieben).

8.12 8-Benzoyloxy-cis-nopinol 77⁵⁴⁾

Zu einer Lösung aus 7g (44,9mmol) Diol 70 in 35ml Ether gab man 17ml Pyridin und kühlte auf 0°C. Die gerührte Lösung versetzte man mit 6,31g (44,9mmol) Benzoylchlorid, gelöst in 30ml Ether. Man ließ die Reaktionsmischung auf RT aufwärmen und verdünnte nach 6stündigem Rühren bei RT mit 100ml Ether. Nun wusch man mit halbkonzentrierter HCl-Lösung, gesättigter NaHCO₃-Lösung, gesättigter NaCl-Lösung neutral und trocknete über MgSO₄. Das Hydroxybenzoat 77 ließ sich vom nicht umgesetzten Diol 70 und ebenfalls entstandenem Dibenzoat mittels der LPLC trennen.

Ausbeute: 7,4g (63,4%)

Smp.: 58°C

LPLC: Laufmittel : Et₂O : n-Hexan = 80:20

Durchfluß : 11ml/min.

Dibenzoat : 13 min.

Hydroxybenzoat : 26 min.

Unter diesen Laufmittelbedingungen wurde das nichtumgesetzte Diol kontinuierlich eluiert, so daß eine Nachtrennung erforderlich war.

Laufmittel : Et₂O

Durchfluß : 11ml/min.

Hydroxybenzoat 77 : 17 min.

Diol 70 : 46 min.

IR.: (KBr)

3580-3380, 3010, 2960, 2930, 2880, 1690, 1610, 1590, 1465, 1415, 1395, 1380, 1320, 1290, 1190, 1130, 1080, 1030, 1000, 975, 950, 725 cm⁻¹.

8.13 8-Benzoyloxynopinyl-2-exo-methoxyethoxymethylether 78⁶⁴⁾

Man gab 3g (11,5mmol) Hydroxybenzoat 77 zu 20ml abs. Acetonitril und 5,83g (25,8mmol) Ammoniumsalz ($\text{MEM-N}^+\text{Et}_3\text{Cl}^-$)⁶⁴⁾, gelöst in 30ml abs. Acetonitril unter N_2 -Atmosphäre zusammen und kochte über Nacht unter Rückfluß. Man ließ auf RT abkühlen, filtrierte vom Triethylammoniumchlorid ab, entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer, nahm den Rückstand in Ether auf, filtrierte erneut ab, trocknete über K_2CO_3 und reinigte mit Hilfe der LPLC.

Ausbeute: 1,8g (44,8%)

LPLC: Laufmittel : Et_2O : n-Pentan = 1:1

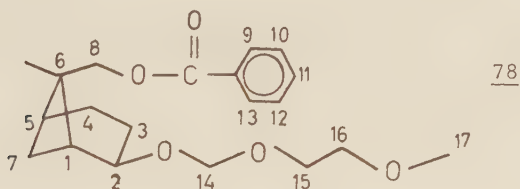
Durchfluß : 11ml/min.

MEM-Ether 78 : 27 min.

IR.: (Film)

2930, 2890, 1715, 1610, 1590, 1455, 1390, 1370, 1320, 1275, 1205, 1180, 1110, 1030, 855, 720 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR.}$: (80 MHz; CDCl_3)



ppm	Integral	Form	J (Hz)	Zuordnung
8,00	2H	k	-	9-,13-H
7,42	3H	k	-	10-,11-,12-H
4,64	2H	d	1,0	14-H
4,55	1H	d	11,8	8-H
4,28	1H	d	11,8	8-H
4,18	1H	d (br)	9,0	2-H
3,55	4H	k (sym)	-	15-,16-H
3,32	3H	s	-	17-H
2,39-1,76	7H	k	-	1-,3-,4-,5-,7-H
1,34	3H	s	-	6-CH ₃
1,00	1H	d	8,0	7-H

8.13.1 Darstellung des Triethylammoniumsalzes ($\text{MEM-N}^+\text{Et}_3\text{Cl}^-$)⁶⁴⁾

Man tropfte 7,3g (58,6mmol) Methoxyethoxymethylchlorid (MEM-Cl), gelöst in 30ml abs. Ether, zu einer gut gerührten Lösung aus 7,7g (76,2mmol) Triethylamin, gelöst in 70ml abs. Ether und ließ unter N_2 -Atmosphäre 16h bei RT rühren. Anschließend entfernte man den Ether wobei das Ammoniumsalz ($\text{MEM-N}^+\text{Et}_3\text{Cl}^-$) ausfiel. Das überschüssige Triethylamin wurde an der Oelpumpe entfernt.

Ausbeute: 11,4g (86,2%)

8.14 8-Hydroxynopinyl-2-exo-methoxyethoxymethylether 79

Man löste 2,7g (48,2mmol) KOH in abs. Methanol, gab 3,3g (9,5mmol) Benzoat 78 hinzu und ließ über Nacht bei RT rühren. Nach beendeter Reaktion wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer und der Oelpumpe abgezogen, der Rückstand mit Ether aufgenommen und filtriert. Das Filtrat wurde zweimal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über K_2CO_3 getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen.

Ausbeute: 1,71g (73,9%)

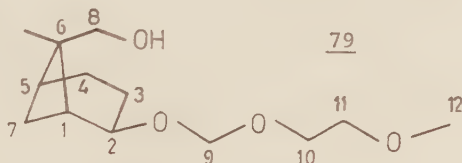
AGC: 20m OV 101, 150°C

Hydroxyether 79 : 44,2 min.

IR.: (Film)

3600-3300, 3000, 2940, 2890, 2830, 2740, 1465, 1410, 1380, 1290, 1250, 1210, 1180, 1120, 1030, 935, 905, 855 cm^{-1} .

1H -NMR.: (80 MHz; $CDCl_3$)



ppm	Integral	Form	J (Hz)	Zuordnung
4,69	2H	s	-	9-H
4,19	1H	d (br)	8,0	2-H
3,87	1H	d	11,0	8-H
3,58	4H	k (sym)	-	10-, 11-H
3,34	3H	s	-	12-H
3,18	1H	d	11,0	8-H
2,46	1H	s	-	OH-Prot.
2,30-1,70	7H	k	-	1-, 3-, 4-, 5-, 7-H
1,28	3H	s	-	6-CH ₃
0,90	1H	d	9,0	7-H

8.15 8-Tosyloxynopiny1-2-exo-methoxyethoxymethylether 80

Zu 874mg (3,6mmol) Alkohol 79, gelöst in 3ml abs. Pyridin, gab man bei 0°C 953mg (5,0mmol) p-Toluolsulfonylchlorid und ließ über Nacht im Kühlschrank (2°C) stehen. Anschließend versetzte man mit 10ml H₂O und 30ml Ether. Die Etherphase wurde abgetrennt, zweimal mit je 5ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und mit K₂CO₃ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abgezogen und das anfallende Tosylat 80 an der Oelpumpe getrocknet.

Die AGC-Untersuchung zeigte, daß neben dem Tosylat 80 auch der Ether 68 entstanden war. Das Tosylat wurde mittels HPLC gereinigt, konnte jedoch nicht kristallin erhalten werden.

Ausbeute: 1,11g (77,9%)

AGC: 20m OV 101, 150°C

Ether 68 : 4,8 min.

Tosylat 80 ist im AGC nicht nachweisbar.

HPLC: Laufmittel : Et₂O : n-Pentan = 8:2

Durchfluß : 6ml/min.

Ether 68 : 12 min.

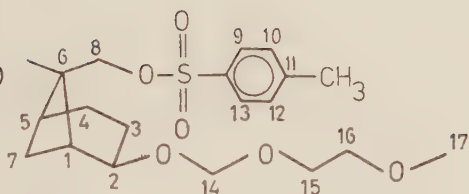
Tosylat 80 : 15 min.

IR.: (Film)

2940, 2890, 1605, 1460, 1365, 1190, 1170, 1105, 1045, 945,
865, 820, 800, 670 cm⁻¹.

$^1\text{H-NMR.}$: (80 MHz; CDCl_3)

80



ppm	Integral	Form	J (Hz)	Zuordnung
7,75	2H	d	8,4	9-,13-H
7,29	2H	d	8,4	10-,12-H
4,58	2H	s	-	14-H
4,37	1H	d	10,0	8-H
4,08	1H	dt	9,0/2,4	2-H
3,84	1H	d	10,0	8-H
3,52	4H	k	-	15-,16-H
3,36	3H	s	-	17-H
2,41	3H	s	-	11- CH_3
2,43-1,95	5H	k	-	1-,3-,4-,5-,7-H
1,88-1,59	3H	k	-	
1,20	3H	s	-	6- CH_3
0,96	1H	d	9,0	7-H

8.16 Reduktion von Tosylat 80

Zu einer Suspension aus 152mg (4,0mmol) LiAlH_4 in 10ml abs. THF tropfte man 800mg (2,0mmol) Tosylat 80 gelöst in 2ml abs. THF und kochte 2 Tage unter Rückfluß. Nach beendeter Reaktion wurde mit 10ml Ether versetzt, vorsichtig hydrolisiert, der Niederschlag abgenutscht und gründlich mit Ether nachgewaschen. Die vereinigten Etherphasen wurden über K_2CO_3 getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen.

Die AGC-Untersuchung zeigte, daß der gewünschte MEM-Ether 81 und der Ether 68 im Verhältnis (44:56) entstanden waren. Der MEM-Ether 81 wurde mit Hilfe der HPLC isoliert.

Ausbeute: 106mg (23%)

AGC: 20m OV 101, 150°C

MEM-Ether 81 : 17,2 min.

Ether 68 : 4,8 min.

HPLC: Laufmittel : Et₂O : n-Hexan = 2:8

Durchfluß : 8ml/min.

Ether 68 : 13 min.

MEM-Ether 81 : 15 min.

IR- und ¹H-NMR-Spektrum s. Abschnitt 8.18

8.17 Abspaltung der MEM-Schutzgruppe von Ether 81 mit TiCl₄⁶⁴⁾

500mg (2,19mmol) des MEM-Ethers 81 wurden in 10ml abs.

CH₂Cl₂ gelöst und unter Stickstoffatmosphäre bei 0°C

tropfenweise mit 4,16g (21,9mmol) TiCl₄ versetzt.

Nach 2h entfernte man die Eiskühlung und ließ über Nacht

bei RT rühren. Anschließend kühlte man erneut auf 0°C,

tropfte 5ml halbkonzentrierte NH₃-Lösung hinzu und nach-

folgend 5ml H₂O. Man versetzte mit Ether, trennte die

Phasen, schüttelte die wäßrige Phase dreimal mit Ether aus,

trocknete die vereinigten Etherphasen über MgSO₄, engte

das Lösungsmittel ein und isoliert das entstandene endo-

Camphenilol 82 mittels HPLC.

Das Auftreten der durch Substitution entstandenen Chloride,

die bei der analogen Umsetzung des exo-Norbornanols mit

TiCl₄ entstehen, wurde hier nicht näher untersucht.

Ausbeute: 27mg (8,8%)

AGC: 60,5m Marlophen, 150°C

Alkohol 82 : 14,4 min.

HPLC: Laufmittel : Et₂O : n-Pentan = 2:8

Durchfluß : 6ml/min.

Alkohol 82 : 29 min.

IR- und ¹H-NMR-Spektrum s. Abschnitt 8.17.2

8.17.1 Reaktion von cis-Nopinol 67 mit TiCl_4

Man ließ 100mg (0,71mmol) Alkohol 67 in gleicher Weise mit 1,36g (7,1mmol) TiCl_4 reagieren, wie in Abschnitt 8.17 beschrieben. Die analytische gaschromatographische Untersuchung zeigte, daß der Alkohol 82 als einziger Alkohol aus der Reaktion hervorgeht. Die Bildung der durch Substitution entstandenen Chloride, wie sie bei der Reaktion des Norbornanols mit TiCl_4 entstehen, wurden hier nicht näher untersucht.

AGC: 60,5m Marlophen, 150°C

Alkohol 82 : 14,4 min.

8.17.2 endo-3,3-Dimethylbicyclo(2.2.1)heptan-2-ol 82⁵²⁾

Es wurden 2g (14,5mmol) von K. Lanfermann⁵²⁾ hergestelltes Keton 83 zu einer Suspension aus 661mg (17,4mmol) LiAlH_4 in 20ml Ether getropft. Nach 2stündigem Kochen unter Rückfluß wurde unter Eiskühlung hydrolysiert, der Niederschlag gründlich mit Ether gewaschen, die vereinigten Etherphasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Der entstandene Alkohol 82 war zu 3,6% mit seinem exo-Isomeren verunreinigt.

Ausbeute: 1,5g (73,9%)

Smp.: 70°C (Lit. 52 : 73°C)

AGC: 60,5m Marlophen, 150°C

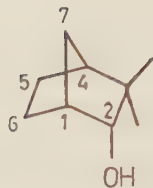
exo-Alkohol : 14,2 min.

endo-Alkohol 82 : 14,4 min.

IR.: (KBr)

3440-3300, 2960, 2900, 1470, 1390, 1370, 1350, 1330, 1305, 1270, 1180, 1160, 1075, 1040, 1005, 965, 905, 890, 835, 810, 700 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR.}$: (80 MHz; CDCl_3)



82

ppm	Integral'	Form	J (Hz)	Zuordnung
3,65	1H	d	3,8	2-H
2,28	1H	s (br)	-	OH-Prot.
1,85-1,05	8H	k	-	1-, 4-, 5-, 6-, 7-H
0,98	3H	s	-	3- CH_3
0,85	3H	s	-	3- CH_3

8.17.3 Abspaltung der MEM-Schutzgruppe von Ether 81 mit ZnBr_2

Man versetzte 100mg (0,44mmol) MEM-Ether 81, gelöst in 10ml abs. CH_2Cl_2 , mit 490mg (2,19mmol) ZnBr_2 und ließ bei RT über Nacht rühren. Zu der Reaktionsmischung gab man 5ml Ether, wusch mit gesättigter NaCl -Lösung und trocknete über MgSO_4 . Die analytische gaschromatographische Untersuchung zeigte die Entstehung eines komplexen Produktgemisches, in dem der Alkohol 67 nicht nachgewiesen werden konnte.

8.18 Nopinyl-2-exo-methoxyethoxymethylether 81

Die Darstellung erfolgte analog Abschnitt 8.13

Ansatz: 2g (14,3mmol) Alkohol 67 in

35ml abs. Acetonitril

4g (17,7mmol) Ammoniumsalz ($\text{MEM-N}^+\text{Et}_3\text{Cl}^-$) in

20ml abs. Acetonitril

Ausbeute: 1,63g (50%)

AGC: 20m OV 101, 150°C

MEM-Ether 81 : 16,2 min.

LPLC: Laufmittel : Et₂O : n-Hexan = 1,5:8,5

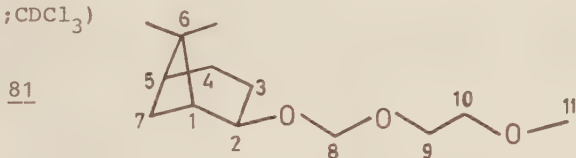
Durchfluß : 12ml/min.

MEM-Ether 81 : 3 min.

IR.: (Film)

2960-2880, 1470, 1395, 1375, 1310, 1290, 1250, 1230, 1210,
1185, 1130, 1040, 970, 940, 900, 855, 810 cm⁻¹.

¹H-NMR.: (80 MHz;CDCl₃)



ppm	Integral	Form	J (Hz)	Zuordnung
4,68	2H	s	-	8-H
4,10	1H	m	-	2-H
3,58	4H	k(sym)	-	9-,10-H
2,30-1,59	7H	k	-	1-,3-,4-,5-,7-H
1,27	3H	s	-	6-CH ₃ -anti
1,00	3H	s	-	6-CH ₃ -syn
0,85	1H	d	9,0	7-H

8.19 8-Benzoyloxynopinyl-2-exo-dimethyl-tert.-butylsilyl-ether 84^{62,63)}

Zu einer Lösung aus 4g (15,4mmol) Hydroxybenzoat 77 in 4ml abs. DMF gab man 4,17g (27,6mmol) Dimethyl-tert.-butylsilylchlorid und 4,39g (64,51mmol) Imidazol bei 0°C und ließ über Nacht bei RT rühren.

Die Reaktionsmischung wurde mit 50ml Ether verdünnt, gut durchgeschüttelt und mit 20ml Wasser versetzt. Man schüttelte erneut gut durch, trennte die Etherphase ab, trocknete über K₂CO₃, engte das Lösungsmittel ein und reinigte mittels LPLC.

Ausbeute: 5,2g (90,4%)

LPLC: Laufmittel : Et₂O : n-Hexan = 2:8

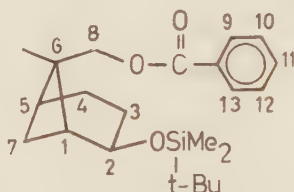
Durchfluß : 12ml/min.

Silylether 84 : 10 min.

IR.: (Film)

3080, 2980, 2890, 1740, 1610, 1590, 1460, 1380, 1320, 1270,
1180, 1005, 975, 905, 895, 850, 780, 715 cm⁻¹.

¹H-NMR.: (80 MHz; CDCl₃)



ppm	Integral	Form	J (Hz)	Zuordnung
8,05	2H	k	-	9-, 13-H
7,50	3H	k	-	10-, 11-, 12-H
4,80	1H	d	11,8	8-H
4,29	1H	d	11,8	8-H
4,28	1H	m	-	2-H
2,40-1,60	8H	k	-	1-, 3-, 4-, 5-, 7-H
1,40	3H	s	-	6-CH ₃
0,90	9H	s	-	Si-t-Bu
0,011	6H	-	-	Si-Me
0,010		-	-	Si-Me

8.20 8-Hydroxynopinyl-2-exo-dimethyl-tert.-butylsilylther 85

Die Darstellung erfolgte analog Abschnitt 8.14

Ansatz: 4,06g (72,4mmol) KOH

4,50g (12,1mmol) Silylether 84

25ml abs. Methanol

Ausbeute: 1,52g (46,8%)

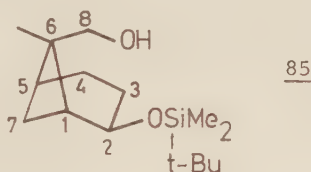
AGC: 20m OV 101, 150°C

Hydroxysilylether 85 : 33,2 min.

IR.: (Film)

3570-3280, 2940, 2880, 1470, 1370, 1260, 1200, 1070, 1030,
995, 970, 955, 890, 840, 780 cm⁻¹.

¹H-NMR.: (80 MHz; CDCl₃)



ppm	Integral	Form	J(Hz)	Zuordnung
4,30	1H	d	9,0	2-H
3,96	1H	d	11,4	8-H
3,18	1H	d	11,4	8-H
2,40-1,60	8H	k	-	1-,3-,4-,5-,7-H
1,32	3H	s	-	6-CH ₃
0,90	9H	s	-	Si-t-Bu
0,092	6H	s	-	Si-Me
0,090		s	-	Si-Me

8.21 8-Tosyloxynopinyl-2-exo-dimethyl-tert.-butylsilyl- ether 86

Zu 400mg (1,48mmol) Hydroxysilylether 85 in 3ml Pyridin fügte man bei 0°C 367mg (1,92mmol) p-Toluolsulfonylchlorid hinzu und ließ über Nacht im Kühlschrank (2°C) stehen. Anschließend gab man die Reaktionsmischung auf Eiswasser, schüttelte die H₂O-Phase viermal mit eisgekühltem Ether aus, wusch die vereinigten Etherphasen viermal mit gesättigter NaCl-Lösung, trocknete über K₂CO₃ und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Die AGC-Untersuchung zeigte, daß neben

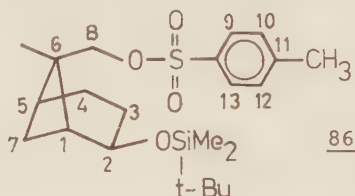
dem Tosylat 86 auch der Ether 68 entstanden war. Das Rohtosylat wurde 24h an der Oelpumpe getrocknet, wobei sich der Ether 68 und Pyridinreste entfernen ließen und das Tosylat 86 oelig anfiel.

Ausbeute: 152mg (24,2%)

IR.: (Film)

3010, 2930, 2860, 1595, 1580, 1460, 1440, 1355, 1250, 1180, 1070, 1030, 930, 840, 815, 765, 705, 665 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$.: (80 MHz; CDCl_3)



ppm	Integral	Form	J (Hz)	Zuordnung
7,81	2H	d	8,0	9-, 13-H
7,32	2H	d	8,0	10-, 12-H
4,55	1H	d	9,6	8-H
4,18	1H	d (br)	8,0	1-H
3,73	1H	d	9,6	8-H
2,45	3H	s	-	11- CH_3
2,29-1,59	8H	k	-	1-, 3-, 4-, 5-, 7-H
1,24	3H	s	-	6- CH_3
0,83	9H	s	-	Si-t-Bu
0,00	6H	s	-	Si-Me
-0,02		s	-	Si-Me

8.22 Reduktion des Tosylats 86

Die Ausführung erfolgte analog Abschnitt 8.16

Ansatz: 27mg (0,7mmol) LiAlH_4 /5ml abs. THF

152mg (0,35mmol) Tosylat 86/1ml THF

Die AGC-Untersuchung (Lacton 69 als interner Standard) zeigte, daß neben 18mg Ether 68 nur 2,7mg (3%) Silylether 87 entstanden war.

AGC: 20m OV 101, 150°C

Ether 68 : 4,7 min.

Silylether 87 : 12,3 min.

8.23 Nopinyl-2-exo-dimethyl-tert.-butylsilylether 87

Die Darstellung erfolgte analog Abschnitt 8.19

Ansatz: 1g (7,1mmol) Alkohol 87 in

3ml abs. DMF

1,5g (9,9mmol) Dimethyl-tert.-butylsilylchlorid

1,4g (21,3mmol) Imidazol

Der Silylther 87 wurde mittels PGC isoliert.

Ausbeute: 2,69g (87,3%)

AGC: 20m OV 101, 150°C

Silylether 87 : 11,9 min.

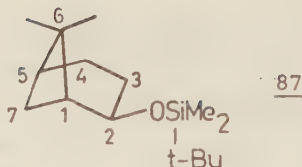
PGC: 25m SE 30, 150°C

Silylether 87 : 86 min.

IR.: (Film)

2960-2880, 1470, 1370, 1310, 1260, 1240, 1195, 1120, 1050,
1010, 995, 950, 905, 890, 840, 780, 675 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR.}$: (80 MHz; CDCl_3)



ppm	Integral	Form	J (Hz)	Zuordnung
4,20	1H	d (br)	9,0	2-H
2,32-1,55	8H	k	-	1-, 3-, 4-, 5-, 7-H
1,18	3H	s	-	6-CH ₃ -anti
1,05	3H	s	-	6-CH ₃ -syn
0,85	9H	s	-	Si- (t-Bu)
-0,01	} 6H	s	-	Si-Me
-0,02		s	-	Si-Me

8.24 Abspaltung der Schutzgruppe von Silylether 87^{62,63)}

1g (3,9mmol) Silylether 87 wurde in 10ml abs. THF gelöst und mit Hilfe einer Spritze 11,8ml (11,8mmol) einer 1,0m TBAF-Lösung (TBAF=n-Tetrabutylammoniumfluorid) in THF unter Schutzgas N_2 hinzugegeben. Die Reaktionslösung färbte sich spontan gelb. Man ließ über Nacht bei 40°C rühren, verdünnte mit 50ml Ether, wusch mit gesättigter NaCl-Lösung und trocknete über MgSO_4 . Der Alkohol 67 wurde vom ebenfalls entstandenen t-Butyl-dimethylsilanol mittels HPLC abgetrennt.

Ausbeute: 449mg (81,5%)

AGC: 30m Marlophen, 140°C

Silanol : 8,5 min.

Alkohol 67 : 10,5 min.

HPLC: Laufmittel : Et_2O : n-Pentan = 1:1

Durchfluß : 10ml/min.

Silanol : 9,0 min.

Alkohol 67 : 11,0 min.

8.25 8-Benzoyloxynopinyl-2-exo-tetrahydropyranylether 88⁶⁵⁻⁷⁰⁾

8,67g (33,3mmol) Hydroxybenzoat 77 wurden mit 3,64g (43,3mmol) Dihydropyran und 2 Tropfen konzentrierter HCl-Lösung versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Nach beendeter Reaktion gab man festes NaHCO₃ im Überschuß hinzu und verdünnte mit 100ml abs. Ether. Man ließ 1/2h rühren, filtrierte ab und reinigte mit LPLC.

Ausbeute: 10,18g (88,7%)

LPLC: Laufmittel : Et₂O : n-Pentan = 30:70

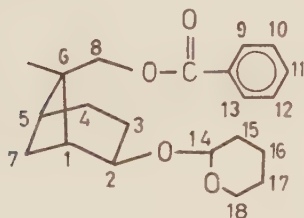
Durchfluß : 11ml/min.

Tetrahydropyranylether 88 : 17 min.

IR.: (Film)

3190, 2960, 1715, 1610, 1590, 1460, 1375, 1320, 1280, 1210, 1120, 1030, 915, 875, 820, 720 cm⁻¹.

¹H-NMR.: (80 MHz;CDCl₃)



88

ppm	Integral	Form	J (Hz)	Zuordnung
8,01	2H	k	-	9-, 13-H
7,57	3H	k	-	10-, 11-, 12-H
4,65	1H	s(br)	-	14-H
4,59	1H	d	12,0	8-H
4,35	1H	d	12,0	8-H
4,29	1H	m	-	2-H
4,00-3,64	1H	m	-	18-H
3,60-3,29	1H	m	-	18-H
2,47-1,25	13H	k	-	1-, 3-, 4-, 5-, 7-, 15-, 16-, 17-H
1,50	1,5H	s	-	} 6-CH ₃ (Diastereomeren- gemisch)
1,48	1,5H	s	-	
1,08	1H	d	7,0	7-H

8.26 8-Hydroxynopinyl-2-exo-tetrahydropyranylether 89

Die Darstellung erfolgte analog Abschnitt 8.14

Ansatz: 10,18g (29,6mmol) Pyranylether 88

9,96g (177,9mmol) KOH

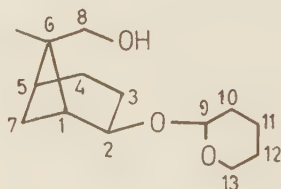
80ml abs. Methanol

Ausbeute: 4,47g (62,9%)

IR.: (Film)

3700-3400, 3000, 2860, 1475, 1450, 1390, 1360, 1340, 1290,
1270, 1210, 1190, 1150, 1075, 1030, 915, 880, 825 cm⁻¹.

¹H-NMR.: (80 MHz; CDCl₃)



89

ppm	Integral	Form	J (Hz)	Zuordnung
4,63	1H	s (br)	-	9-H
4,22	1H	m	-	2-H
3,91	1H	d	11,4	8-H
3,81	1H	m	-	13-H
3,45	1H	m	-	14-H
3,18	0,5H	d	11,4	8-H (Diastereomeren- gemisch)
3,08	0,5H	d	11,4	
2,32-1,31	14H	k	-	1-,3-,4-,5-,7-,10-, 11-,12-H,OH-Prot.
1,26	3H	s	-	6-CH ₃
0,91	0,5H	d	9,0	7-H (Diastereomeren- gemisch)
0,89	0,5H	d	9,0	

8.27 Darstellung und Reduktion von 8-Tosyloxynopinyll-2-exo-tetrahydropyranylether 90

Die Darstellung des Tosylats 90 erfolgte auf zwei verschiedenen Wegen:

a) 100mg (0,42mmol) Alkohol 89 wurden in 1ml abs. Pyridin gelöst und bei 0°C mit 95mg (0,5mmol) TsCl versetzt. Man ließ über Nacht im Kühlschrank (2°C) stehen, gab anschließend auf Eiswasser und schüttelte viermal mit eisgekühltem Ether aus. Die vereinigten Etherphasen wurden viermal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über K₂CO₃ getrocknet und das Lösungsmittel mittels Rotationsverdampfer und Ölpumpe abgezogen.

Die Reaktionsdurchführung wurde noch abgewandelt, indem man a) anstelle des Tosylchlorids Brosylchlorid einsetzte, b) in abs. CH₂Cl₂ als Lösungsmittel arbeitete und je drei Äquivalente an abs. Pyridin und abs. Et₃N zusetzte.

b) 100mg (0,42mmol) Alkohol 90 wurden in 2ml abs. DME gelöst und mit 25mg (0,63mmol) KH versetzt. Man ließ 1h bei 60°C rühren, kühlte auf 0°C ab, gab 103mg (0,54mmol) TsCl hinzu und ließ über Nacht im Kühlschrank (2°C) stehen.

Anschließend versetzte man mit 10ml abs. DME, hydrolysierte vorsichtig und trennte die Phasen durch Zugabe von K_2CO_3 . Die DME-Phase wurde abgetrennt, erneut über K_2CO_3 getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Die Reaktionsdurchführung wurde noch abgewandelt, indem man a) anstelle des Tosylchlorids Brosylchlorid einsetzte, b) die Reaktion in THF durchführte.

Die jeweils erhaltenen Rohlösungen wurden nicht weiter untersucht, sondern sofort reduziert.

Das Rohprodukt wurde in 2ml abs. THF gelöst und zu einer Suspension aus drei äquivalenten $LiAlH_4$ in 4ml abs. THF hinzugetropft. Anschließend ließ man 3 Tage unter Rückfluß kochen, kühlte auf RT ab, gab 15ml Ether hinzu und hydrolysierte unter Eiskühlung. Der entstandene Niederschlag wurde abgenutscht, gründlich mit Ether nachgewaschen, die vereinigten Etherphasen über K_2CO_3 getrocknet und die Lösung eingeeengt.

Als weiteres Reduktionsmittel wurde das "Superhydrid" $LiEt_3BH$ eingesetzt. Dazu wurde das Rohprodukt in abs. THF gelöst und unter N_2 drei Äquivalente einer 1M-Lösung des $LiEt_3BH/THF$ hinzugetropft. Die Reaktionsdauer und Aufarbeitung erfolgte wie bei der Reduktion mit $LiAlH_4$.

Die gaschromatographische Untersuchung (Tabelle) zeigte, daß der gewünschte Ether 91 nur als Nebenprodukt entstand und die Reaktion daher präparativ nicht sinnvoll war.

		rel. Produktanteile %		
		<u>68</u>	<u>91</u>	<u>89</u>
a) TsCl/Pyr.	b) $LiAlH_4$	90	10	-
a) BsCl/Pyr.	b) $LiAlH_4$	90	10	-
a) TsCl/Pyr./ Et_3N CH_2Cl_2	b) $LiAlH_4$	100	-	-
a) KH/DME/TsCl	b) $LiAlH_4$	16	16	68
a) KH/DME/BsCl	b) $LiAlH_4$	58	23	19
a) KH/THF/TsCl	b) $LiAlH_4$	26	23	51
a) KH/THF/TsCl	b) $LiEt_3BH$	100	-	-

8.28 Nopinyl-2-exo-tetrahydropyranylether 91⁶⁵⁻⁷⁰⁾

Die Darstellung erfolgte analog Abschnitt 8.25

Ansatz: 1g (7,1mmol) Alkohol 67

780mg (9,3mmol) Dihydropyran

1 Tropfen konzentrierte HCl-Lösung

Ausbeute: 530mg (33,1%)

AGC: 20m OV 101, 150°C

Alkohol 67 : 4,9 min.

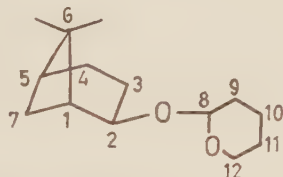
Tetrahydropyranylether 91 : 18,3 min. }
: 18,7 min. } Diastereomere

IR.: (Film)

2960, 2890, 1460, 1390, 1355, 1340, 1265, 1208, 1120, 1075, 1020, 970, 910, 875, 820 cm⁻¹.

¹H-NMR.: (80 MHz; CDCl₃)

91



ppm	Integral	Form	J (Hz)	Zuordnung
4,59	1H	m	-	8-H
4,15	1H	m	-	2-H
3,80	1H	m	-	12-H
3,45	1H	m	-	12-H
2,35-1,30	13H	k	-	1-, 3-, 4-, 5-, 7-, 9-, 10-, 11-H
1,16	} 3H	s	-	6-CH ₃ -anti (Diastereomerengemisch)
1,15				
1,01	} 3H	s	-	6-CH ₃ -syn (Diastereomerengemisch)
1,00				
0,85	1H	d	9,0	7-H

8.28.1 Spaltung des Pyranylethers 91⁶⁴⁾

Man löste 518mg (2,31mmol) Pyranylether 91 in 15ml Methanol und versetzte mit 11ml 1M Salzsäure und ließ über Nacht bei RT rühren. Zur Reaktionslösung gab man 75ml Ether, sättigte mit NaCl und trennte die Etherphase ab. Die Etherphase wurde mit gesättigter NaHCO₃ gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen.

Ausbeute: 239mg (73,8%)

AGC: 20m OV 101, 150°C

Alkohol 67 : 4,9 min.

8.29 Darstellung und Reduktion des 8-Bromnopinyl-2-exo-tetrahydropyranylethers 90a⁸⁹⁾

Zu einer eisgekühlten Lösung aus 50mg (0,19mmol) Alkohol 89 in 1ml THF gab man 100ml (1,3mmol) abs. Pyridin und 23,7ml (0,25mmol) PBr₃ in 2ml THF. Man rührte 30 Minuten bei 0°C, danach weitere 36h bei 46°C. Nach dem Abkühlen versetzte man mit 10ml Ether, wusch viermal mit gesättigter NaCl-Lösung, trocknete die Etherphasen über K₂CO₃ und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer.

Das Rohprodukt wurde in 2ml THF aufgenommen, mit 244mg (0,84mmol) n-Bu₃SnH versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Man versetzte mit K₂CO₃ und engte das Lösungsmittel ein.

Die AGC-Untersuchung zeigte, daß der Ether 90a nicht gebildet worden war.

8.30 8-Benzoyloxynopinon 93⁵⁴⁾

Es wurden 3g (115mmol) Hydroxybenzoat 77 in 50ml Ether gelöst und unter Eiskühlung 15ml Oxidationslösung hinzugetropft. Nach beendeter Zugabe ließ man noch 2h bei RT rühren und trennte dann die Etherphase von der wäßrigen, welche zuvor mit

NaCl-Lösung gesättigt worden war. Die wäßrige Phase wurde noch viermal mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen wurden mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel eingeengt und das Ketobenzoat 93 mit Hilfe der LPLC gereinigt.

Smp.: 70°C

Ausbeute: 2,37g (79,6%)

AGC: 14,4m OV 17, 160°C ,

Ketobenzoat 93 : 12 min.

LPLC: Laufmittel : Et_2O : n-Pentan = 1:1

Durchfluß : 12ml/min.

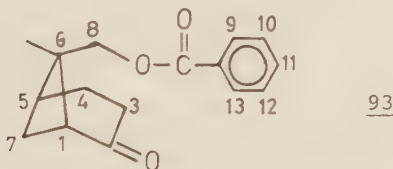
Ketobenzoat 93 : 27 min.

Oxidations- : 12,3g (40,2mmol) $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ in
 lösung⁷⁸⁾ 9,2ml 96% H_2SO_4 mit H_2O zu einem
 Gesamtvolumen von 50ml auffüllen.

IR.: (KBr)

3080, 2980, 2900, 1715, 1610, 1590, 1460, 1420, 1395, 1380,
 1325, 1280, 1210, 1185, 1120, 1075, 1035, 980, 720 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$.: (80 MHz; CDCl_3)



ppm	Integral	Form	J (Hz)	Zuordnung
8,01-7,90	2H	k	-	9-,13-H
7,50-7,30	3H	k	-	10-,11-,12-H
4,15	1H	d	11,0	8-H
3,96	1H	d	11,0	8-H
2,78-2,39	5H	k	-	1-,3-,4-,5-,7-H
2,20-1,92	2H	k	-	
1,62	1H	d	9,4	
1,46	3H	s	-	6-CH ₃

8.31 8-Benzoyloxy-2,2-dimethoxynopinan 96^{71,72)}

Man löste 1g (3,9mmol) Keton 93 in 136mg (4,24mmol) Methanol, gab 452mg (4,26mmol) Orthoameisensäuremethylester, 1 Tropfen konzentrierter HCl-Lösung hinzu und ließ über Nacht bei RT rühren. Anschließend alkalisierte man mit 3 Tropfen Piperidin, versetzte mit 10ml Ether und schüttelte dreimal mit gesättigter NaCl-Lösung aus. Die H₂O-Phase wurde zweimal mit Ether nachgewaschen. Die vereinigten Etherphasen wurden über K₂CO₃ getrocknet und das Lösungsmittel eingengt. Das Ketal 96 ließ sich mit Hilfe der HPLC isolieren.

Ausbeute: 640mg (54,3%)

AGC: 14,4m OV 17, 160°C

Dimethoxybenzoat 96 : 5,2 min.

Keton 93 : 11,5 min.

HPLC: Laufmittel : Ether : n-Pentan = 4:6

Durchfluß : 6ml/min.

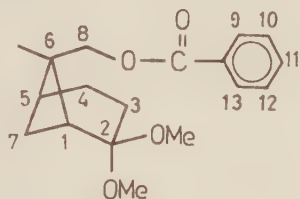
Dimethoxybenzoat 96 : 15 min.

Keton 93 : 33 min.

IR.: (Film)

3080, 2960, 2890, 2840, 1720, 1610, 1590, 1460, 1390, 1375,
1360, 1320, 1280, 1180, 1150, 1110, 1055, 980, 925, 860,
810, 720 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR.}$: (80 MHz; CDCl_3)



96

ppm	Integral	Form	J (Hz)	Zuordnung
8,00	2H	k	-	9-, 13-H
7,46	3H	k	-	10-, 11-, 12-H
4,45	1H	d	11,0	8-H
4,19	1H	d	11,0	8-H
3,12	6H	s	-	O-CH_3
2,52-1,84	8H	k	-	1-, 3-, 4-, 5-, 7-H
1,41	3H	s	-	$6-\text{CH}_3$

8.32 8-Hydroxy-2,2-dimethoxynopinane 97

Die Darstellung erfolgte analog Abschnitt 8.14

Ansatz: 200mg (0,66mmol) Dimethoxybenzoat 96

148mg (2,64mmol) KOH

5ml abs. Methanol

Der Alkohol wurde mittels HPLC isoliert.

Ausbeute: 77,6mg (59%)

AGC: 14,4m OV 17, 100°C,

Alkohol 97 : 1 min.

HPLC: Laufmittel : Ether : n-Pentan = 8:2

Durchfluß : 6ml/min.

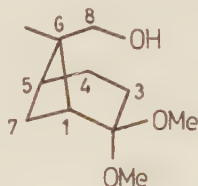
Dimethoxybenzoat 96 : 10 min.

Alkohol 97 : 18 min.

IR.: (Film)

3700-3400, 2980, 2860, 1670, 1465, 1410, 1350, 1225, 1110, 1050, 970, 925, 890, 870, 775 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR.}$: (80 MHz; CDCl_3)



97

ppm	Integral	Form	J (Hz)	Zuordnung
3,75	1H	d	9,0	8-H
3,48	3H	s	-	O-CH ₃
3,42	1H	d	9,0	8-H
3,34	3H	s	-	O-CH ₃
2,39-1,44	9H	k	-	1-, 3-, 4-, 5-, 7-H, OH-Prot.
1,25	3H	s	-	6-CH ₃

überlagert

8.33 Darstellung und Reduktion des 8-Tosyloxy-2,2-dimethoxynopinans 98

Die Darstellung erfolgte analog Abschnitt 8.15

Ansatz: 100mg (0,5mmol) Alkohol 97 in 1ml abs. CH_2Cl_2

158mg (2,0mmol) abs. Pyridin

95mg (0,51mmol) TsCl

Das Rohprodukt wurde nicht weiter aufgearbeitet, sondern sofort zur Reduktion eingesetzt.

Ausbeute: 99mg (Rohprodukt)

Das AGC zeigte noch nicht umgesetzten Dimethoxyalkohol 97, das IR-Spektrum charakteristische -O-SO₂-Banden bei 1360 und 1185 cm^{-1} .

Die Reduktion erfolgte analog Abschnitt 8.16

Ansatz: 90mg Rohprodukt

30mg (0,8mmol) LiAlH_4 in 5ml abs. Ether

Das AGC zeigte kein 2,2-Dimethoxynopinan 99.

8.34 2,2-Dimethoxynopinan 99⁴²⁾

Die Darstellung erfolgte analog Abschnitt 8.31

Ansatz: 1g (7,2mmol) Keton 66

256mg (8,0mmol) abs. Methanol

846mg (8,0mmol) Orthoameisensäuremethylester

1 Tropfen konzentrierter HCl-Lösung

Das Ketal 99 wurde mittels HPLC isoliert.

Ausbeute: 600mg (45%)

AGC: 20m OV 17, 100°C

Ketal 99 : 11,2 min.

Keton 67 : 11,4 min.

HPLC: Laufmittel: Ether : n-Pentan = 2:8

Durchfluß : 6ml/min.

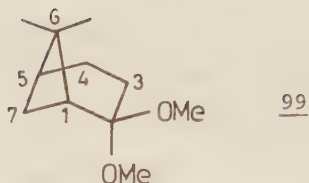
Ketal 99 : 12 min.

Keton 67 : 22 min.

IR.: (Film)

2980, 2880, 2840, 1465, 1395, 1375, 1360, 1325, 1275, 1240,
1180, 1165, 1110, 1060, 1020, 970, 920, 860 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$.: (80 MHz; CDCl_3)



ppm	Integral	Form	J (Hz)	Zuordnung
3,125	} 6H	s	-	O-CH ₃
3,120		s	-	
2,32-1,60	8H	k	-	1-, 3-, 4-, 5-, 7-H
1,25	3H	s	-	6-CH ₃ -anti
0,98	3H	s	-	6-CH ₃ -syn

8.35 8-Benzoyloxy-2-methylenpocinan 100⁷³⁾

567mg (10,7mmol) NaNH_2 wurden in einem mit Stickstoff gespülten Kolben zu 30ml abs. Ether hinzugegeben und mit 3,83g (10,7mmol) Methyltriphenylphosphoniumbromid versetzt. Man ließ 20h bei 80°C rühren, wobei sich die weiße Suspension gelb färbte. Nach dem Abkühlen tropfte man 2,3g (8,91mmol) Keton 93 in 10ml abs. Ether hinzu und ließ über Nacht bei RT rühren. Man nutschte die festen Bestandteile ab, engte das Lösungsmittel ein und isolierte 100 mittels HPLC.

Ausbeute: 502mg (22%)

AGC: 14,4m OV 17, 160°C,

Ketobenzoat 93 : 12,3 min.

Methylenbenzoat 100 : 14,2 min.

HPLC: Laufmittel : Et_2O : n-Pentan = 4:6

Durchfluß : 12ml/min.

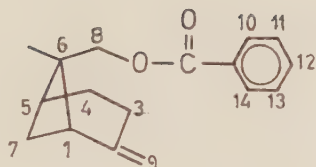
Methylenbenzoat 100 : 13 min.

Ketobenzoat 93 : 14 min.

IR.: (Film)

3090, 3070, 3040, 2940, 2880, 1740, 1630, 1605, 1445, 1300, 1265, 1175, 1020 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR.}$: (80 MHz; CDCl_3)



100

ppm	Integral	Form	J (Hz)	Zuordnung
7,33	5H	k	-	10-, 11-, 12-, 13-, 14-H
5,28	1H	d	1,6	9-H
5,04	1H	dd	1,6/1,0	9-H
4,48	1H	d	9,8	8-H
3,88	1H	d	9,8	8-H
2,72-2,04	5H	k	-	1-, 3-, 4-, 5-, 7-H
1,80-1,48	3H	k	-	
1,30	3H	s	-	6- CH_3

Die Umsetzung des Ketobenzoats 93 mit $\text{Ph}_3\text{PCH}_3^+\text{Br}^-$ und $\text{NaH/DMSO}^{73)}$ führte nicht zur Bildung des Methylenbenzoats 100.

9. Reaktionen zu Kapitel 4

9.1 1,5-Heptadien-4-ol 124^{35,78}

Zu 90g (3,7mmol) Magnesiumspänen in 900ml abs. Ether tropfte man unter N₂-Schutzgas 180g (1,49mmol) Allylbromid 122 in 350ml abs. Ether derart hinzu, daß die Lösung leicht siedete. Anschließend ließ man noch 1h unter Rückfluß sieden. Nach dem Abkühlen tropfte man 68g (0,97mmol) frisch destillierten Crotonaldehyd 123 in 200ml abs. Ether hinzu und ließ über Nacht rühren.

Man hydrolysierte mit eisgekühlter Ammoniumchloridlösung, trennte die organische Phase ab, wusch die wäßrige Phase noch dreimal mit Pentan und trocknete über MgSO₄. Das Lösungsmittel wurde über eine 40cm Vigreux-Kolonnen und Alkohol 124 über eine 18cm Vigreux-Kolonnen destilliert.

Ausbeute: 103,7g (97%)

Ein weiterer Ansatz lieferte 101g (94,7%)

Sdp.: 62°C/18mm (Lit. 35:69°C/28mm)

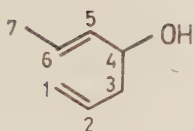
AGC: 43m CW, 100°C

Alkohol 124 : 9,1 min.

IR.: (Film)

3600-3200, 3100, 3000, 2940, 2880, 1650, 1450, 1390, 1035, 1005, 975, 925 cm⁻¹.

$^1\text{H-NMR.}$: (80 MHz; CDCl_3)



124

ppm	Integral	Form	J (Hz)	Zuordnung
6,02-5,41	3H	k	-	} 1-, 2-, 5-, 6-H
5,19-4,87	2H	k	-	
4,01	1H	q	7,0	4-H
2,21	3H	t}über-	7,0	3-H
2,12		s}la-	-	OH-Prot.
1,62	3H	dd	5,0/1,0	6- CH_3

9.2 1,5-Heptadien-4-on 125^{35,78)}

Es wurden 100g (909mmol) Alkohol 124 in 1l Aceton gelöst und bei $0^\circ\text{-}5^\circ\text{C}$ mit 253ml Jones-Reagens versetzt¹⁾. Nach beendeter Zugabe ließ man noch 1/2h bei RT nachrühren, versetzte mit 600ml Pentan, trennte die organische Phase ab und schüttelte die wäßrige Phase noch viermal mit Pentan aus. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Na_2CO_3 -Lösung und gesättigter NaCl -Lösung neutral gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde über eine 40cm Vigreux-Kolonnen abdestilliert.

Ausbeute: 78,3g Rohprodukt

Ein weiterer Ansatz lieferte 79,4g.

AGC: 43m CW, 80°C

1,5-Heptadien-4-on 125 : 8,0 min. 76,5%

2,5-Heptadien-4-on : 8,7 min. 9,0%

1,5-Heptadien-4-ol 124 : 9,1 min. 14,5%

Jones-Reagens: 267g (2,67mol) CrO_3 , 230ml konzentrierte H_2SO_4 und 400ml H_2O wurden zu einem Gesamtvolumen von 1000ml aufgefüllt.

1) Ein Überschuß an Oxidationsmittel war zu vermeiden, da sonst die Isomerisierung zu 2,5-Heptadien-4-on stark zunahm.

9.3 anti-5-Methylbicyclo(2.1.1)hexan-2-on 126^{35,78)}

Jeweils 39g des Rohketons wurden in 1,6l einer Mischung (1:1) aus Aceton/Pentan¹⁾ 14 Tage in einer Umwälzapparatur photolytisiert. Die Photolyse wurde mit gekühlten Quarzlampen TQ 150 (150 Watt, Quarzlampengesellschaft Hanau) in Duranglasgeräten durchgeführt und auf ca. 20°C thermostatisiert. Zu Beginn der Photolyse erfolgte zunächst die Isomerisierung des Ketons 125 in das cis-Isomere. Bei weiterem Fortschreiten der Reaktion erfolgte die Bildung der Ketone 126 und 127 mit einer gleichzeitigen Abnahme von 125. Nach 14 Tagen²⁾ ergab sich folgende Produktzusammensetzung:

AGC: 43m CW, 100°C	min.	%
cis-1,5-Heptadien-4-on	: 4,9	9,2
trans-1,5-Heptadien-4-on <u>125</u>	: 7,8	24,7
syn-5-Methylbicyclo(2.1.1)hexan-2-on <u>127</u>	: 8,3	17,0
trans-5-Methylbicyclo(2.1.1)hexan-2-on <u>126</u>	: 9,3	49,0

Das Lösungsmittel der vereinigten Photolysen wurde über eine 30cm Vigreux-Kolonne abdestilliert und der Rückstand kurzwegdestilliert. Die Isolierung des Ketons 126 erfolgte über das Hydrogensulfit-Addukt, indem das Destillat unter Eiskühlung zu einer Mischung aus 150g Natriumhydrogensulfit, 200ml Wasser und 60ml Ethanol gegeben wurde. Man ließ über Nacht stehen, löste den ausgefallenen Niederschlag in Wasser und extrahierte dreimal mit je 50ml Ether. Die vereinigten Etherphasen wurden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel über eine 30cm Vigreux-Kolonne abdestilliert und der Rückstand kurzwegdestilliert. Die Ausbeute betrug 14,4g und enthielt die Ketone 127 51,8%, 126 18,2%, sowie Alkohol 124 16,8% und 13,1% Lösungsmittel.

-
- 1) Die Photolyse in reinem Pentan bzw. Aceton führte nicht zur Produktbildung.
 - 2) Eine längere Photolysedauer war nicht sinnvoll, da die Polymerbildung zunimmt und die Gesamtausbeute verringert.

Die wäßrige Phase wurde mit 30%iger Natronlauge stark alkalisch gemacht und achtmal mit je 100ml Pentan extrahiert. Die vereinigten Pentanphasen wurden über MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel über eine 30cm Vigreux-Kolonne abdestilliert und der Rückstand kurzwegdestilliert.

Ausbeute: 21,8g (28,5%)

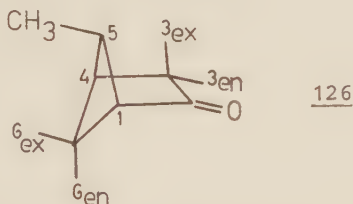
Zusammensetzung: anti-Keton 126 : 97,4%

syn-Keton 127 : 2,6%

IR.: (Film)

2950, 2940, 2920, 1750, 1490, 1460, 1430, 1395, 1290, 1260, 1230, 1195, 1170, 1080, 1000, 965, 940, 880, 835, 810, 770 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR.}$: (400 MHz; CDCl_3)



ppm	Integral	Form	J (Hz)	Zuordnung
2,63	1H	m	-	6_{ex}-H
2,44	1H	dd	7,0/2,6	1-H
2,35	1H	ddt	7,0/3,7/1,3	4-H
2,09	1H	dt	16,0/1,3	3_{en}-H
2,05	1H	ddd	16,0/4,5/1,3	3_{ex}-H
2,00	1H	quin	8,0/6,8	5-H
1,47	1H	dd	8,0/6,8	6_{en}-H
1,22	3H	d	6,8	5- CH_3

$J_{\text{CH}_3-5} = 6,8 \text{ Hz}$; $J_{6_{\text{ex}}-6_{\text{en}}} = 8,0 \text{ Hz}$; $J_{6_{\text{en}}-5} = 6,8 \text{ Hz}$; $J_{3_{\text{en}}-3_{\text{ex}}} = 16,0 \text{ Hz}$;

$J_{3_{\text{en}}-6_{\text{ex}}/4} = 1,3 \text{ Hz}$; $J_{3_{\text{ex}}-6_{\text{ex}}} = 4,5 \text{ Hz}$; $J_{4-1} = 7,0 \text{ Hz}$; $J_{4-6_{\text{ex}}} = 3,7 \text{ Hz}$;

$J_{4-3_{\text{ex}}} = 1,3 \text{ Hz}$; $J_{1-6_{\text{ex}}} = 2,6 \text{ Hz}$.

9.4 anti-5-Methylbicyclo(2.1.1)hexan-2-ol 128,129

Zu einer Suspension aus 580mg (15,3mmol) LiAlH_4 in 20ml abs. Ether tropfte man eine Lösung aus 1,4g (12,7mmol) Keton 126 in 10ml abs. Ether. Nach beendeter Zugabe ließ man noch 1/2h unter Rückfluß rühren. Es wurde unter Eiskühlung hydrolysiert, der entstandene Niederschlag abfiltriert und gründlich mit Ether nachgewaschen. Die vereinigten Etherphasen wurden über MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel über eine 30cm Vigreux-Kolonne abdestilliert und der verbleibende Rückstand kurzwegdestilliert. Der ebenfalls zu 2,6%, durch Verunreinigung von Keton 126, entstandene syn-Alkohol wurde mittels HPLC abgetrennt.

Ausbeute: 1,05g (76,2%) an Produktgemisch 128,129

AGC: 127m Edenol, 100°C

Keton <u>126</u>	: 33,1 min.	
syn-Alkohol	: 41,4 min.	
exo-Alkohol <u>129</u>	: 43,4 min.	52,2%
endo-Alkohol <u>128</u>	: 44,1 min.	47,8%

HPLC: Laufmittel	: Et_2O : Pentan = 5,5:4,5
Durchfluß	: 12ml/min.
syn-Alkohol	: 12,3 min.
anti-Alkohol <u>128,129</u>	: 14,0 min.

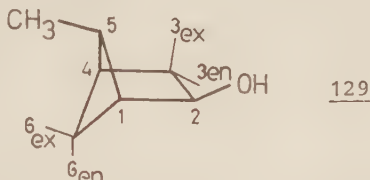
Die Trennung der anti-Alkohole 128,129 erfolgte mit Hilfe der HPLC, wobei beide Alkohole nur einen breiten Peak bildeten, der durch "Schneiden" in drei Fraktionen aufgeteilt wurde.

Laufmittel	: Et_2O : Pentan = 2:8
Durchfluß	: 12ml/min.

1. Fraktion ($t_r = 20,5$ min.); rel. Zusammensetzung (%):
 exo-Alkohol 129 : 86,2
 endo-Alkohol 128 : 13,8
2. Fraktion ($t_r = 22,5$ min.); rel. Zusammensetzung (%):
 exo-Alkohol 129 : 45,0
 endo-Alkohol 128 : 55,0
3. Fraktion ($t_r = 28,0$ min.); rel. Zusammensetzung (%):
 exo-Alkohol 129 : 20,9
 endo-Alkohol 128 : 79,1

Die einzelnen Fraktionen wurden wiederholt aufgetrennt, bis die Alkohole von ihren Isomeren befreit waren.

$^1\text{H-NMR.}$: (400 MHz; CDCl_3)



ppm	Integral	Form	J (Hz)	Zuordnung
4,38	1H	dm	7,3	2-H
2,23	1H	dq	7,7/3,3	6-H _{ex}
2,18	1H	m	-	1-H
2,11	1H	m	-	4-H
2,11-2,02	2H	ddd } über- quin } la- } gert	11,3/7,3/1,5 6,8	3-H _{en} 5-H
1,59	1H	s	-	OH-Prot.
1,32	1H	dm	11,3	3-H _{ex}
1,26	3H	d	6,8	5-CH ₃
0,98	1H	dd	7,7/6,8	6-H _{en}

$$J_{2-3_{\text{en}}} = 7,3 \text{ Hz}; J_{6_{\text{ex}}-6_{\text{en}}} = 7,7 \text{ Hz}; J_{6_{\text{ex}}-1,4,3_{\text{ex}}} = 3,3 \text{ Hz};$$

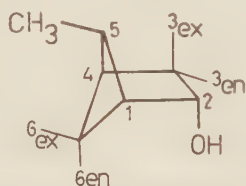
$$J_{5-6_{\text{en}}} = 6,8 \text{ Hz}; J_{3_{\text{ex}}-3_{\text{en}}} = 11,3 \text{ Hz}; J_{\text{CH}_3-5} = 6,8 \text{ Hz}; J_{3_{\text{en}}-4} = 1,5 \text{ Hz}.$$

IR.: (Film)

3650-3050, 2980-2900, 1460, 1390, 1345, 1290, 1250, 1235,
1205, 1180, 1120, 1020, 970, 940, 870, 850, 770 cm^{-1} .

Elementaranalyse:	%C	%H	
ber. . .	74,95	10,78	$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}$
gef. . .	75,00	10,69	112,17 g/mol

$^1\text{H-NMR.}$: (400 MHz; CDCl_3)



128

ppm	Integral	Form	J (Hz)	Zuordnung
4,32	1H	dm	7,2	2-H
2,19	2H	k	-	6-H _{ex} , 1-H
2,12	1H	m	-	4-H
2,07	1H	ddm	11,5/7,2	3-H _{ex}
1,58	1H	s	-	OH-Prot.
1,51	1H	quin	6,8	5-H
1,42	1H	dd	7,8/6,8	6-H _{en}
1,38	1H	dm	11,5	3-H _{en}
1,17	3H	d	6,8	5-CH ₃

$J_{2-3_{\text{ex}}} = 7,2 \text{ Hz}$; $J_{3_{\text{ex}}-3_{\text{en}}} = 11,5 \text{ Hz}$; $J_{6_{\text{ex}}-6_{\text{en}}} = 7,8 \text{ Hz}$;

$J_{5-\text{CH}_3} = 6,8 \text{ Hz}$; $J_{6_{\text{n}}-5} = 6,8 \text{ Hz}$.

IR.: (Film)

3650-3050, 2990-2900, 1460, 1395, 1345, 1290, 1250, 1230, 1205
1180, 1115, 1070, 1040, 1005, 960, 840, 790 cm^{-1} .

Elementaranalyse:		%C	%H	
ber.		74,95	10,78	$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}$
gef.		74,80	10,67	112,17g/mol

Die Zuordnung von exo- und endo-Alkohol erfolgte mittels zweidimensionaler H-H-Korrelation (COSY). Das COSY (16K-Level) des endo-Alkohols 128 zeigte eine Kopplung von 6-H_{ex} mit 2-H, während das COSY (16K-Level) des exo-Alkohols 129 diese Kopplung nicht aufwies. Im endo-Alkohol 128 war die Kopplung von 3-H_{ex} mit 2-H deutlich größer als 3-H_{en} mit 2-H, während im exo-Alkohol 129 die Kopplung 3-H_{en} -2H deutlich größer war als 3-H_{ex} -2H. 3-H_{ex} konnte durch Kopplung mit 6-H_{ex} zugeordnet werden.

9.4.1 exo/endo-Alkoholgemische 129,128

Die Reduktion von jeweils 300mg (0,22mmol) Keton 126 wurde wie in Abschnitt 9.4 durchgeführt, jedoch wurden durch HPLC-Trennung (Schneiden des Peaks) 200-250mg an Alkoholgemischen folgender Zusammensetzung dargestellt, die zu den entsprechenden Brosylaten umgesetzt wurden (s. Abschnitt 9.14).

endo-Alkohol <u>128</u>	64,2	51,3	48,0	24,3
exo-Alkohol <u>129</u>	35,8	48,7	52,0	75,7

9.5 Hefe-Reduktion von anti-5-Methylbicyclo(2.1.1)hexan-2-on 126⁸¹⁻⁸⁶⁾

Zu einer kräftig gerührten Mischung aus 200g Rohrzucker, 100g Bäckerhefe und 200ml Wasser gab man 6g (54,6mmol) Keton 126 (6,15g an Produktgemisch (97,4 : 2,6) der Ketone 126 und 127). Die Reaktionsmischung wurde bei 30°C 11 Tage gerührt, wobei morgens und abends je 40g Hefe in 50ml Wasser und jeden dritten Tag 80g Rohrzucker in 100ml Wasser zugesetzt wurden.

Der Verlauf der Reduktion wurde gaschromatographisch verfolgt und zeigte, daß das syn-Keton 127 nicht reduziert wurde. Nach 11 Tagen betrug das Verhältnis von endo-Alkohol 128 und exo-Alkohol 129 und anti-Keton 126 = 39,6 : 33,4 : 27,0. Nach Wasserdampfdestillation wurde die wäßrige Phase 48h mit Ether extrahiert, über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel über eine 30cm Vigreux-Kolonne abdestilliert und der Rückstand kurzwegdestilliert.

Ausbeute: 3,3g an Produktgemisch (126, 127, 128, 129)

AGC: 127m Edenol, 100°C,

syn-Keton 127 : 28,9 min.

anti-Keton 126 : 33,1 min.

exo-Alkohol 129 : 43,4 min.

endo-Alkohol 128 : 44,1 min.

Die nichtumgesetzten Ketone 126, 127 wurden von den Alkoholen 128, 129 mit Hilfe der HPLC getrennt.

Laufmittel : Et₂O : Pentan = 7,5:2,5

Durchfluß : 10ml/min.

Ketone 126, 127 = 7,7 min.

Alkohole 128, 129 = 10,5 min.

50mg des Alkoholgemisches 128/129 wurden zu den Camphansäureestern 131a,b/132a,b umgesetzt (Durchführung s. Abschnitt 9.6.1).

<u>132a</u>	<u>132b</u>	<u>131b</u>	<u>131a</u>
7,0	34,7	0,6	57,6

Weitere 200mg wurden zum Keton 126 oxidiert, mit LiAlH_4 reduziert und die entstandenen Alkohole 128/129 erneut mit (-)-Camphansäurechlorid verestert (Durchführung s. Abschnitt 9.6 und 9.6.1).

<u>132a</u>	<u>132b</u>	<u>131b</u>	<u>131a</u>
30,9	20,8	17,2	31,3

Ein Vergleich der relativen Esterverhältnisse verdeutlichte, daß das überwiegende Enantiomere des exo- bzw. endo-Alkohols 129/128 bei Oxidation Ketone mit entgegengesetzter Konfiguration ergab, wodurch die Trennung der exo- und endo-Alkohole erforderlich wurde.

Der endo-Alkohol 128 wurde von dem exo-Alkohol 129 mit Hilfe der HPLC getrennt (s. Abschnitt 9.4).

Ausbeute: 695mg (endo-Alkohol 128 : 88,1
 exo-Alkohol 129 : 11,9)
 447mg (endo-Alkohol 128 : 11,4
 exo-Alkohol 129 : 88,6)

Eine weitere Hefe-Reduktion lieferte folgendes Ergebnis:

Ansatz: 12g (109mmol) Keton 126
 120g Rohrzucker
 240g Hefe
 300ml H_2O

(Hefe- und Rohrzuckerzugabe, sowie Durchführung und Aufarbeitung wie oben beschrieben)

Ausbeute: 1,32g (endo-Alkohol 128 : 78,8
 exo-Alkohol 129 : 21,2)
 0,92g (endo-Alkohol 128 : 11,1
 exo-Alkohol 129 : 88,9)

9.6 (+)-(1R,4R,5R)-anti-5-Methylbicyclo(2.1.1)hexan-2-on
126^{35,80}

350mg (3,13mmol) Alkoholgemisch 128/129 (88,1/11,9) wurde in 20ml Ether gelöst und unter Eiskühlung mit 5,9ml Oxidationslösung tropfenweise versetzt. Nach beendeter Zugabe ließ man noch 1h bei RT rühren, trennte die Etherphase von der wäßrigen Phase, welche zuvor mit NaCl-Lösung gesättigt worden war, ab und extrahierte die wäßrige Phase noch viermal mit Ether.

Die vereinigten Etherphasen wurden dreimal mit gesättigter Na₂S₂O₃-Lösung und zweimal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Anschließend wurde über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel über eine 30cm Vigreux-Kolonne abdestilliert und der Rückstand kurzwegdestilliert.

Oxidationslösung: 2,45g Na₂Cr₂O₇·x2H₂O (8,0mmol) in 1,83ml 96%ige H₂SO₄ (32,76mmol) mit H₂O zu 10ml Gesamtvolumen auffüllen.

Ausbeute: 256mg (74,5%)

AGC: 43m CW, 100°C

Keton 126 : 9,1 min.

9.6.1 Bestimmung der enantiomeren Reinheit von (+)-(1R,4R,5R)-
anti-5-Methylbicyclo(2.1.1)hexan-2-on 126

a) Reduktion des Ketons 126

Ansatz: 50,0mg (0,45mmol) Keton 126

22,5mg (0,55mmol) LiAlH₄

7ml abs. Ether

Die Durchführung erfolgte analog Abschnitt 9.4.

Ausbeute: 29mg (57,0%) an Produktgemisch 128a,b/129a,b

AGC: 127m Edenol, 100°C

exo-Alkohol 129a,b : 43,4 min. 52,7%

endo-Alkohol 128a,b : 44,1 min. 47,3%

b) (-)-Camphansäure-anti-5-Methylbicyclo(2.1.1)hex-2-yl-
ester 131a,b/132a,b⁸⁷⁾

29mg (0,26mmol) Alkoholgemisch 128a,b/129a,b wurden in 1ml abs. Pyridin gelöst und unter Eiskühlung mit 73,7mg (0,34mmol) (-)-Camphansäurechlorid, gelöst in 1ml Pyridin, versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf 2ml Eiswasser gegeben und viermal mit je 2ml CHCl_3 extrahiert.

Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1ml gesättigter NaCl-Lösung, 1ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung und wieder mit 1ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und auf ca. 200 μl eingengt.

AGC: 50,7m Marlophen, 185°C

	<u>132a</u>	<u>132b</u>	<u>131b</u>	<u>131a</u>
Ret.-Zeit (min.)	104	107	122	124
Prod.-Verh. (%)	45,0	7,3	5,8	41,9

Die enantiomere Reinheit ergibt sich nach:

$$\% \text{ ee} = \frac{[\text{E}^+] - [\text{E}^-]}{[\text{E}^+] + [\text{E}^-]} \cdot 100 = 73,8\%$$

($[\text{E}^+]$ = überwiegendes Enantiomeres)

9.6.2 Absolute Konfiguration von anti-5-Methylbicyclo(2.1.1)-hexan-2-on 126

Die absolute Konfiguration wurde mittels Circular dichroismus (CD) bestimmt¹⁾.

Einwaage : 2,700mg

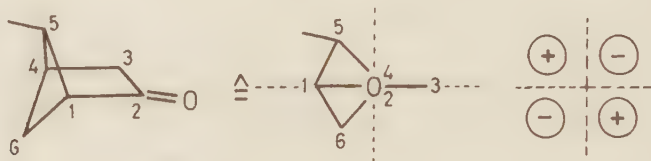
Lösungsmittel : 5,059g n-Hexan

Konzentration : 0,534mg/g (3,197mmol/l)

Schichtdecke : 0,20cm (Spektrum 1)

Ein positiver ΔE -Wert des CD-Spektrums ist nach der Oktantenprojektion für 126 (Abb. 2) zu erwarten.

Abb. 2



Die leicht erhöhten Werte (Tabelle) lassen sich durch die "Zick-Zack-Anordnung" der "störenden" Methylgruppe zum Chromophor erklären.

$\lambda_{\text{max.}}$ (nm)	ΔE
305,0	0,875
294,8	1,432
291,2	1,383
285,8	1,366

1) Herrn Prof.Dr.G.Snatzke und Herrn Dr. Wagner danke ich für die Aufnahme und Auswertung des CD-Spektrums.

9.7 (1R,4R,5R)-anti-5-Methylbicyclo(2.1.1)hexan-2-on-
tosylhydrazon 130^{35,80)}

Es wurden 390mg (2,09mmol) p-Toluolsulfonylhydrazid in ca. 1ml heißem abs. Methanol gelöst und mit 2 Tropfen methanolischer HCl-Lösung versetzt. Zu der heißen Lösung gab man 200mg (1,82mmol) Keton 126 und ließ über Nacht bei RT rühren. Anschließend wurde der weiße Niederschlag abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 182mg (36,1%)

Smp.: 135°C (Lit. 35 : 137-140°C)

IR.: (KBr)

3240, 3020, 2080, 2050, 1605, 1400, 1340, 1170, 1100, 1000, 925, 825, 680 cm⁻¹.

Die Aufnahme eines ¹H-NMR-Spektrums scheiterte, da in sämtlichen gängigen Lösungsmitteln ein weißer Feststoff ausfiel.

9.8 Photolyse von (1R,4R,5R)-anti-5-Methylbicyclo(2.1.1)hexan-
2-on-tosylhydrazon 130^{35,80)}

Es wurden 160mg (0,58mmol) Tosylhydrazon 130 in 8ml 0,2n NaOH gelöst und 2h unter Eiskühlung belichtet. Anschließend gab man Ether hinzu, sättigte die wäßrige Phase mit NaCl und schüttelte noch viermal mit Ether aus. Die vereinigten Etherphasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel über eine 30cm Vigreux-Kolonne bis auf ca. 100µl eingengt. Die Produktzuordnung erfolgte anhand von Vergleichsverbindungen und/oder durch Vergleich der rel. Produktzusammensetzung der von V. Zellmer durchgeführten Photolysen³⁵⁾.

AGC: 127m² Edenol, 100°C

	<u>147</u>	<u>148</u>	<u>144</u>	<u>142</u>	<u>129</u>	<u>128</u>	<u>141</u>	<u>143</u>
t _r (min.)	26,3	39,8	40,7	41,4	43,4	44,1	45,8	47,7
(%)	1,9	18,1	27,9	4,3	18,5	21,1	7,0	1,1

Die Isolierung des Alkohols 148 erfolgte mit Hilfe der präparativen Gaschromatographie:

PGC: 5,5m CW + KOH, 140°C, Trägergas: Helium

	<u>147</u>	<u>148</u>	<u>144/ 142</u>	<u>128/141</u> <u>143/129</u>
Ret.-Zeit (min.)	31,0	50,0	53,0	59,2
Ausbeute (mg)	< 1	4	12	20

9.8.1 (-)-Camphansäure-1-(3-cyclopenten-1-yl)ethylester 149^{87,1}

Die Darstellung erfolgte analog Abschnitt 9.6.1

Ansatz: 10,0mg (0,089mmol) Alkohol 148

0,5ml abs. Pyridin

21,3mg (0,098mmol) Camphansäurechlorid

Die analytische gaschromatographische Untersuchung zeigte für 148 einen Enantiomerenüberschuß von 55,8%.

AGC: 50,7m Marlophen, 185°C

Diastereomerenverh. (%)

(S)-Ester 149b = 138 min. 77,9

(R)-Ester 149a = 146 min. 22,1

Diese Ergebnisse gelten für ein Edukt mit 73,8% optischer Reinheit.

9.9 (-)-(1S,4S,5S)-anti-5-Methylbicyclo(2.1.1)hexan-2-on
126^{35,80})

Die Durchführung erfolgte analog Abschnitt 9.6

Ansatz: 600mg (5,45mmol) Alkoholgemisch 129,128 (88,9/11,1)
10,1ml Oxidationslösung
40ml Ether

Ausbeute: 319mg (54,2%)

Das Keton 126 wurde PGC gereinigt.

PGC: 5,5m CW, 140°C, Trägergas: Helium
Keton 126 : 44 min.

Der gemessene Drehwert beträgt $-4,314^{\circ}$ bei einer Schichtdicke der Küvette von 0,998cm. Nach Berücksichtigung der optischen Reinheit von 52,0% ergibt sich ein Drehwert von:

$$\alpha_D^{22} = -83,3^{\circ} \pm 0,01 \text{ (Reinsubstanz)}$$

9.9.1 Bestimmung der enantiomeren Reinheit von (-)-(1S,4S,5S)-
anti-5-Methylbicyclo(2.1.1)hexan-2-on 126

a) Reduktion des Ketons 126

Ansatz: 50,0mg (0,45mmol) Keton 126
22,5mg (0,55mmol) LiAlH₄
7,0ml abs. Ether

Die Durchführung erfolgte analog Abschnitt 9.6.1

Ausbeute: 33mg (64,8%)

b) (-)-Camphansäure-anti-5-Methylbicyclo(2.1.1)hex-2-yl-
ester 131a,b/132a,b

Ansatz: 33,0mg (0,030mmol) Alkoholgemisch 128/129
76,7mg (0,35mmol) Camphansäurechlorid
1,0ml Pyridin

Die Durchführung erfolgte analog Abschnitt 9.6.1

AGC: 50,7m Marlophen, 185°C,

	<u>132a</u>	<u>132b</u>	<u>131b</u>	<u>131a</u>
Ret.-Zeit (min.)	104	107	122	124
Prod.-Verh. (%)	12,6	41,4	34,6	11,4

Die enantiomere Reinheit ergab sich zu 52,0%.

9.10 (1R,4R,5R)-anti-5-Methyl-endo-bicyclo(2.1.1)hex-2-yl-
4-brombenzolsulfonat 163

200mg (1,78mmol) Alkoholgemisch 128,129 (88,1/11,9) wurden in 2ml abs. Pyridin gelöst und bei 0°C portionsweise mit 593mg (2,3mmol) BsCl versetzt. Es wurde 2h bei 0°C nachgerührt und anschließend über Nacht im Kühlschrank (2°C) stehengelassen. Man versetzte die Reaktionslösung mit 10ml Eiswasser und extrahierte sechsmal mit 5ml Ether. Die vereinigten Etherphasen wurden mit 1n HCl-Lösung, gesättigter NaHCO₃-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung neutral gewaschen. Das Lösungsmittel wurde über MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer abgezogen.

Das zurückbleibende Oel wurde in wenig Ether aufgenommen und mit Hilfe der HPLC gereinigt. Das Brosylat 163 kristallisierte wachsartig aus.

Ausbeute: 220mg (37,2%)

Smp.: 33°C

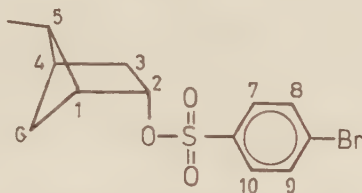
HPLC: Laufmittel : Et₂O : Penten = 2:8
 Durchfluß : 12ml/min.
 Brosylat 163 8 min.

IR.: (KBr)

3080, 2960, 2890, 1570, 1470, 1390, 1360, 1275, 1185, 1090,
 1060, 1010, 940, 880, 810, 770, 735 cm⁻¹.

¹H-NMR.: (80 MHz;CDCl₃)

163



ppm	Integral	Form	J(Hz)	Zuordnung
7,77	4H	k	-	7-, 8-, 9-, 10-H
4,99	1H	m	-	2-H
2,42-1,92	4H	k	-	1-, 3 _{en} -, 6 _{en} -, 4-H
1,73-1,08	6H	k	-	3 _{ex} -, 6 _{ex} -, 5-H, 5-CH ₃

Elementaranalyse:

C₁₃H₁₅BrSO₃

331,22 g/mol

	%C	%H
ber.	47,14	4,56
gef.	47,02	4,63

9.10.1 Enantiomere Reinheit des endo-Brosylates 163

50mg des zur Brosylatbildung eingesetzten Alkoholgemisches 128/129 (88,1/11,9) wurden zu den Camphansäureestern 131a,b/132a,b umgesetzt (Durchführung s. Abschnitt 9.6.1). Die AGC-Untersuchung zeigte für den endo-Alkohol 128 eine enantiomere Reinheit von 97,8%, während exo-Alkohol 129 68,4% enantiomerenrein vorlag.

<u>132a</u>	<u>132b</u>	<u>131b</u>	<u>131a</u>
84,2	15,8	1,1	98,9

9.11 Solvolyse von (1R,4R,5R)-anti-5-Methyl-endo-bicyclo-(2.1.1)hex-2-yl-4-brombenzolsulfonat 163

210mg (0,63mmol) Brosylat 163 wurden in 20ml Aceton und 14ml H₂O gelöst, mit 0,4ml 2,6-Lutidin versetzt und 18h bei 110°C in einer 250ml Druckbirne gerührt. Man versetzte mit 40ml Ether und trennte die organische Phase ab. Die wäßrige Phase wurde viermal mit je 10ml Ether extrahiert.

Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit 1n HCl-Lösung, zweimal mit gesättigter NaHCO₃ und zweimal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Man trocknete über MgSO₄ und destillierte das Lösungsmittel über eine 30cm Vigreux-Kolonnen bis auf 200µl ab.

AGC: 127m Edenol, 100°C

	<u>147</u>	<u>148</u>	<u>144</u>	<u>142</u>	<u>129</u>	<u>128</u>	<u>141</u>	<u>143</u>
t _r (min.)	26,3	39,8	40,7	41,4	43,4	44,1	45,8	47,7
(%)	3,3	33,2	5,6	6,9	7,6	30,0	9,7	3,6

Die Isolierung des Alkohols 148 erfolgte mit Hilfe der präparativen Gaschromatographie.

PGC: 5,5m CW + KOH, 140°C, Trägergas Helium

	<u>147</u>	<u>148</u>	<u>142/144</u>	<u>128/141</u> <u>129/143</u>
Ret.-Zeit (min.)	31,0	50,0	53,0	59,2
Ausbeute (mg)	1	10	3	15

9.11.1 (-)-Camphansäure-1-(3-cyclopenten-1-yl)ethylester 149^{87,114)}

Die Darstellung erfolgte analog Abschnitt 9.6.1

Ansatz: 10mg (0,089mmol) Alkohol 148

1ml abs. Pyridin

21,3mg (0,098mmol) Camphansäurechlorid

AGC: 50,7m Marlophen, 185°C

	Diastereomerenverhältnis (%)
(S)-Ester <u>149b</u> : 138 min.	89,3
(R)-Ester <u>149a</u> : 146 min.	10,7

9.12 (1S,4S,5S)-anti-5-Methyl-exo-bicyclo(2.1.1)hex-2-yl-4-brombenzolsulfonat 164

Die Durchführung erfolgte analog Abschnitt 9.10

Ansatz: 200mg (1,78mmol) Alkoholgemisch 129,128 (88,9/11,1)

593mg (2,32mmol) BsCl

2ml abs. Pyridin

Ausbeute: 205mg (34,7%)

Smp.: 31°C

HPLC: Laufmittel : Et₂O :Pentan = 2:8

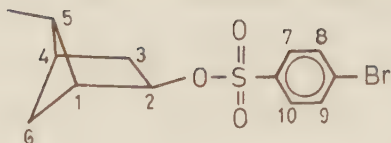
Durchfluß : 12ml/min.

Brosylat 164: 8 min.

IR.: (KBr)

3080, 2950, 2870, 1570, 1465, 1390, 1360, 1275, 1180, 1090,
1060, 1005, 940, 880, 810, 765, 735 cm⁻¹.

$^1\text{H-NMR.}$: (80MHz; CDCl_3)



164

ppm	Integral	Form	J (Hz)	Zuordnung
7,77	4H	k	-	7-,8-,9-,10-H
5,03	1H	dm	7,6	2-H
2,40-1,62	6H	k	-	1-,3-,4-,5-,6-H
1,20	3H	d	6,8	5- CH_3
0,97	1H	dd	8,0/6,8	6-H

Elementaranalyse:

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrSO}_3$

331,22 g/mol

	%C	%H
ber.	47,14	4,56
gef.	47,10	4,65

9.12.1 Enantiomere Reinheit des exo-Brosylats 164

50mg des zur Brosylatbildung eingesetzten Alkoholgemisches 128/129 (88,9/11,1) wurden zu den Camphansäureestern 131a,b/132a,b umgesetzt (Durchführung s.Abschnitt 9.6.1). Die AGC-Untersuchung zeigte für den exo-Alkohol 129 eine enantiomere Reinheit von 80,2%, während endo-Alkohol 128 97,8% enantiomerenrein vorlag.

<u>132a</u>	<u>132b</u>	<u>131b</u>	<u>131a</u>
9,9	90,1	1,1	98,9

9.13 Solvolyse von (1S,4S,5S)-anti-5-Methyl-exo-bicyclo-
(2.1.1)hex-2-yl-4-brombenzolsulfonat 164

Die Solvolyse erfolgte analog Abschnitt 9.11

Ansatz: 190mg (0,57mmol) Brosylat 164

20ml Aceton/14ml H₂O

0,4ml 2,6-Lutidin

AGC: 127m Edenol, 100°C

	<u>147</u>	<u>148</u>	<u>144</u>	<u>142</u>	<u>129</u>	<u>128</u>	<u>141</u>	<u>143</u>
t _r (min.)	26,3	39,8	40,7	41,4	43,4	44,1	45,8	47,7
(%)	1,5	12,6	26,3	7,9	17,0	28,6	5,1	1,0

Die Isolierung des Alkohols 148 erfolgte mit Hilfe der präparativen Gaschromatographie (s.Abschnitt 9.11).

	<u>147</u>	<u>148</u>	<u>142/144</u>	<u>128/141</u> <u>143/129</u>
Ret.-Zeit (min.)	31,0	50,0	53,0	59,2
Ausbeute (mg)	< 1	4	10	25

9.13.1 (-)-Camphansäure-1-(3-cyclopenten-3-yl)ethylester 149^{87,11}

Die Darstellung erfolgte analog Abschnitt 9.11.1

Ansatz: 10mg (0,089mmol) Alkohol 148

21,3mg (0,098mmol) Camphansäurechlorid

1ml abs. Pyridin

AGC: 50,7m Marlophen, 185°C

Diastereomerenverhältnis (%)

(S)-Ester 149b: 138 min. 47,5

(R)-Ester 149a: 146 min. 52,5

9.14 anti-5-Methyl-endo/exo-bicyclo(2.1.1)hex-2-yl-4-brom-
benzolsulfonat-Gemische 163/164

Jeweils 200g der Alkoholgemische 128,129 (s.Abschnitt 9.4.1)
wurden analog Abschnitt 9.10 zu den endo/exo Brosylatgemischen
umgesetzt.

Ausbeute: 180-220mg (30,4-37,2%)

9.15 Solvolyse der anti-5-Methyl-endo/exo-bicyclo(2.1.1)hex-2-yl-4-brombenzolsulfonate 163/164

180-220mg der entsprechenden endo/exo Brosylatgemische wurden analog Abschnitt 9.11 solvolysiert und durch AGC die relative Produktzusammensetzung bestimmt.

AGC: 127m Edenol, 100°C

	<u>147</u>	<u>148</u>	<u>144</u>	<u>142</u>	<u>129</u>	<u>128</u>	<u>141</u>	<u>143</u>
t _r (min.)	26,3	39,8	40,7	41,4	43,4	44,1	45,8	47,7
endo/exo-Brosylat O,642/O,358	2,75	26,6	12,6	7,8	10,9	29,1	8,1	2,2
O,513/O,487	2,4	22,4	16,8	6,8	13,0	29,7	7,0	1,9
O,480/O,520	2,35	21,4	17,8	7,7	13,0	28,9	6,9	1,9
O,243/O,757	1,9	16,2	23,6	7,6	15,4	28,5	5,6	1,3

9.16 4-Bromcyclopenten 151 ^{88,89)}

Zu einer Lösung aus 40g (476mmol) 3-Cyclopenten-1-ol 150 in 40ml abs. Pentan tropfte man unter N₂-Schutzgas bei 20°C eine Lösung aus 15,7ml (162mmol) PBr₃ in 20ml Pentan. Nach 12-stündigem Sieden unter Rückfluß gab man die Reaktionslösung auf Eiswasser, trennte die organische Phase ab und extrahierte die wäßrige Phase mehrmals mit Pentan. Die vereinigten Pentanphasen wurden über MgSO₄ getrocknet und sowohl das Lösungsmittel als auch 4-Bromcyclopenten über eine 30cm Vigreux-Kolonne destilliert.

Ausbeute: 33,4g (47.7%)

Sdp.: 42°C (28mm) (Lit. 88 : 46°C/30 Torr)

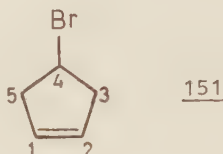
AGC: 41m Marlophen, 100°C

Bromid 151: 7,4 min.

IR.: (Film)

3090, 2970, 2900, 2850, 1620, 1440, 1360, 1308, 1235, 935,
915, 885, 745, 735 cm⁻¹.

¹H-NMR.: (80 MHz;CDCl₃)



ppm	Integral	Form	J (Hz)	Zuordnung
5,76	2H	s	-	1-,2-H
4,59	1H	m	-	4-H
2,86	4H	k	-	3-,5-H

9.17 1-(3-Cyclopenten-1-yl)ethanol 148^{35,80}

Zu 6,6g (272mmol) Magnesiumspäne in 75ml abs. Ether gab man unter N₂-Schutzgas tropfenweise 20g (136mmol) 4-Bromcyclopenten 151 in 50ml abs. Ether derart hinzu, daß die Lösung leicht siedete. Nach beendeter Zugabe ließ man noch 1h bei 40°C rühren, tropfte unter Eiskühlung 4,4g Acetaldehyd in 20ml abs. Ether hinzu und ließ 2h bei RT nachrühren.

Man hydrolisierte mit eisgekühlter Ammoniumchloridlösung, trennte die organische Phase ab, trocknete über MgSO₄ und reinigte mit Hilfe der LPLC und PGC.

Ausbeute: 2,94g (19,4%)

AGC: 43m Marlophen, 120°C

Alkohol 148: 7,6 min.

LPLC: Laufmittel : Et₂O:Hexan = 8:2

Durchfluß : 12ml/min.

Alkohol 148: 16 min.

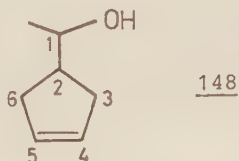
PGC: 1,7m CW 20M, 150°C

Alkohol 148: 12 min.

IR.: (Film)

3600-3100, 3070, 2980, 2940, 2860, 1625, 1450, 1380, 1355,
1300, 1195, 1130, 1110, 1080, 1080, 1055, 990, 965, 940,
895, 655 cm⁻¹.

¹H-NMR.: (80 MHz;CDCl₃)



ppm	Integral	Form	J (Hz)	Zuordnung
5,64	2H	s	-	4-,5-H
3,68	1H	m	-	1-H
2,58-1,95	5H	k	-	2-,3-,6-H
1,78	1H	s(br)	-	OH-Prot.
1,15	3H	d	-	1-CH ₃

9.17.1 (-)-Camphansäure-(R,S)-1-(3-cyclopenten-1-yl)ethyl-
ester 149^{87,114)}

Ansatz: 50mg (0,45mmol) Alkohol 148

116mg (0,54mmol) Camphansäurechlorid

2ml abs. Pyridin

Die Durchführung erfolgte analog Abschnitt 9.6.1

AGC: 50,7m Marlophen, 185°C

S-Ester 149b: 138 min. 50,7%

R-Ester 149a: 146 min. 49,3%

9.18 3-Cyclopenten-1-yl-methylketon 158³⁵⁾

Zu einer Lösung aus 700mg (6,25mmol) Alkohol 152 in 15ml Ether gab man unter Eiskühlung 6ml Oxidationslösung (s. Abschnitt 9.6) hinzu. Anschließend ließ man noch 2h bei RT rühren. Man verdünnte mit 50ml Ether, trennte die organische Phase ab und wusch die wäßrige Phase noch zweimal mit Ether. Die vereinigten Etherphasen wurden dreimal mit gesättigter $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung, dreimal mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung, zweimal mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen.

Ausbeute: 285mg (41%)

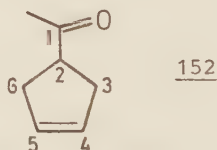
AGC: 43m CW, 100°C

Keton 158: 8,0 min.

IR.: (Film)

3080, 3000, 2940, 2880, 1715, 1455, 1370, 1270, 1200, 1130, 1040, 930, 820 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$.: (80 MHz; CDCl_3)



ppm	Integral	Form	J (Hz)	Zuordnung
5,60	2H	s	-	4-, 5-H
3,20	1H	quin	8,0	2-H
2,56	4H	d	8,0	3-, 6-H
2,14	3H	s	-	1-CH ₃

Elementaranalyse

$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}$

110,16 g/mol

	%C	%H
ber.	76,33	9,15
gef.	76,25	9,04

9.19 Diethyl-2-vinylcyclopropan-1,1-dicarboxylat ⁹⁰⁻⁹²⁾ 155

Eine heiße Lösung von 24g (1,04mmol) Natrium in 1,6l abs. Ethanol wurde mit 77g (0,48mmol) Diethylmalonat 153 versetzt und 0,5h unter Rückfluß nachgerührt. Die heiße Lösung wurde bei 70°C zügig zu 75g (0,48mmol) 1,4-Dichlor-2-buten 154 (39% cis, 61% trans) getropft.

Während des Zutropfens mußte der Tropftrichter im unteren Teil mit einem Fön erwärmt werden, um ein Verstopfen durch Kristallisation zu vermeiden. Anschließend wurde 6h unter Rückfluß nachgerührt und über Nacht stehengelassen.

Das ausgefallene Salz wurde abfiltriert, in Wasser gelöst und mehrmals mit Ether extrahiert. Das Filtrat und die vereinigten Etherphasen wurden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel am Rotavapor abgezogen und der Rückstand im Wasserstrahlvakuum destilliert.

Sdp.: 118-122°C/24mm (Lit. 92.: Sdp.: 110-116°C/20mm)

Ausbeute: 59,1g (58,1%)

AGC: 43m CW, 150°C

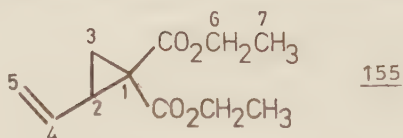
Diester 155: 12,8 min. 67,8%

Diester 156: 14,5 min. 32,2%

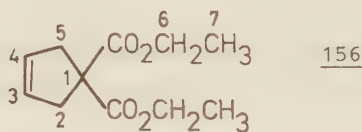
IR.: (Film)

3090, 3070, 2990, 2950, 2910, 2880, 1735, 1645, 1450, 1375, 1325, 1275, 1210, 1135, 1075, 1035, 1000, 960, 920, 880, 850, 785, 755, 705 cm⁻¹.

$^1\text{H-NMR}$.: (80 MHz; CDCl_3) (Gemisch von 155 und 156 (38,1:61,9))



ppm	Integral	Form	J(Hz)	Zuordnung
5,15	3H	k	-	4-,5-H
4,10	4H	q	7,0	6-H
2,49	1H	m	-	2-H
1,51	2H	k	-	3-H
1,17	6H	t	7,0	7-H



ppm	Integral	Form	J(Hz)	Zuordnung
5,50	2H	s	-	3-,4-H
4,10	4H	q	7,0	6-H
2,92	4H	s	-	2-,5-H
1,15	6H	t	7,0	7-CH ₃

9.20 Diethyl-3-cyclopenten-1,1-dicarboxylat 156⁹⁰⁻⁹²⁾

59,1g (279mmol) Diestergemisch 155,156 wurden tropfenweise im N₂-Strom durch eine mit Glasringen gefüllte Glassäule (30cm lang, Ø = 1,5cm) geleitet und mit Hilfe eines elektrischen Rundofens auf 450°C erhitzt. Das Thermolysat wurde in einer Kühlfalle bei -78°C ausgefroren.

Ausbeute: 54,4g Rohprodukt (92,1%)

AGC: 28,5m Marlophen 814, 150°C

Diester 155: 13,0 min. (3,7%)

Diester 156: 14,3 min. (96,3%)

IR.: (Film)

3090, 2990, 2950, 2920, 1735, 1450, 1375, 1255, 1180, 1070, 1040, 960, 870, 760, 700 cm⁻¹.

¹H-NMR.: (s.Abschnitt 9.19)

9.21 3-Cyclopenten-1-carbonsäure 157⁹⁰⁻⁹²⁾

54,4g (257mmol) des Diesters 156 wurden in 650ml 80%igem Ethanol gelöst, mit 57,8g (1,03mmol) KOH versetzt und über Nacht unter Rückfluß gerührt. Das Ethanol wurde am Rotationsverdampfer weitgehendst abgezogen und der Rückstand mit Eiswasser verdünnt.

Es wurde mit halbkonzentrierter Salzsäure angesäuert, mit NaCl gesättigt und mehrfach mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen wurden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand im Ölbad auf 180°C erhitzt, bis keine CO₂-Entwicklung mehr festgestellt werden konnte.

Anschließend wurde im Wasserstrahlvakuum destilliert.

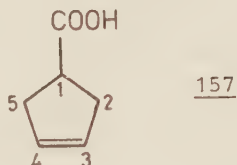
Sdp.: 125-126°C/24mm (Lit. 90 : 118-121°C/20mm)

Ausbeute: 12,4g (35,5%)

IR.: (Film)

3700-2400, 1710, 1625, 1425, 1350, 1300, 1240, 1185, 950,
820, 700 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR.}$: (80 MHz; CDCl_3)



ppm	Integral	Form	J(Hz)	Zuordnung
11,58	1H	s	-	-COOH-Prot.
5,73	2H	s	-	3-,4-H
3,13	1H	m	-	1-H
2,66	4H	k	-	2-,5-H

9.22 3-Cyclopenten-1-yl-methylketon 158

Zu einer heftig gerührten Lösung aus 9g (66,2mmol) Carbon-
säure 157 in 270ml abs. Ether tropfte man langsam bei RT
114ml (177mmol) einer 1,6m Lösung von Methyllithium in Ether
und ließ 1h lang nachrühren. Nachdem man unter Eiskühlung mit
100ml H_2O hydrolysiert hatte, wurde die wäßrige Phase von der
Etherphase abgetrennt und viermal mit Ether nachgewaschen.
Die vereinigten Etherphasen wurden einmal mit gesättigter
 NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, das Lösungs-
mittel über eine 30cm Vigrux-Kolonnen abdestilliert und der
Rückstand kurzwegdestilliert.

Keton 158 wurde mit Hilfe der LPLC vom ebenfalls zu 5,6%
entstandenen 2-(3-Cyclopenten-1-yl)propan-2-ol befreit.

Ausbeute: 4,98g (68,4%)

AGC: 17,3m CW, 100°C

Keton 158: 6,9 min. 94,4%

Alkohol : 8,6 min. 5,6%

LPLC: Laufmittel: Et₂O : Pentan = 4:6

Durchfluß : 12ml/min.

Keton 158 : 17,0 min.

Alkohol : 43,5 min.

(IR- und ¹H-NMR-Spektrum s.Abschnitt 9.18)

9.23 (S)-1-(3-Cyclopenten-1-yl)ethanol S-148³⁵⁾

Zu einer kräftig gerührten Mischung aus 14g Hefe, 10g Rohrzucker und 25ml H₂O tropfte man 500mg (4,44mmol) Keton 158. Die Reaktionsmischung wurde 3 Tage bei 30°C gerührt, wobei nach 24h je 10g Hefe in 10ml H₂O zugesetzt wurden.

Der Verlauf der Reaktion wurde gaschromatographisch verfolgt und zeigte nach 3 Tagen ein Produktverhältnis von Alkohol S-148 : Keton 158 = 58:42.

Die Reaktionslösung wurde achtmal mit je 50ml Ether extrahiert, über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel über eine 30cm Vigreux-Kolonne abdestilliert und der Rückstand kurzwegdestilliert.

Alkohol S-148 wurde mit Hilfe der HPLC isoliert.

Laufmittel: Et₂O : Pentan = 1:1

Durchfluß : 10ml/min.

Keton 158 : 8 min.

Alkohol S-148:12 min.

Ausbeute: 35mg (11,9%)

AGC: 43m CW, 100°C

Keton 158 : 7,9 min.

Alkohol S-148: 14,4 min.

(IR- und ¹H-NMR-Spektrum s.Abschnitt 9.17)

9.23.1 (-)-Camphansäure-(S)-1-(3-Cyclopenten-1-yl)ethyl-
ester 149b^{87,114}

Die Darstellung erfolgte analog Abschnitt 9.6.1

Ansatz: 50mg Rohlösung (S-148 : 158 = 58:42)

80mg (0,37mmol) (-)-Camphansäurechlorid

2ml abs. Pyridin

Die analytische gaschromatographische Untersuchung zeigte,
daß nur der (S)-Ester 149b entstanden war.

AGC: 50,7m Marlophen, 185°C

(S)-Ester 149b : 138 min. (s.Abschnitt 9.8.1)

9.24 Dibromcarbenaddition an (S)-1-(3-Cyclopenten-1-yl)-
ethanol S-148⁹⁷⁻¹⁰¹

Zu einer Lösung aus 35mg (0,31mmol) S-Alkohol 148, 120mg
(0,47mmol) CHBr₃, 1 Tropfen Ethanol, 2mg TEBA in 3ml CH₂Cl₂
tropfte man langsam bei RT 0,5ml 50%ige NaOH-Lösung hinzu und
ließ bei 40°C über Nacht rühren. Nachdem auf RT abgekühlt
wurde, verdünnte man mit H₂O auf das doppelte Volumen,
trennte die organische Phase ab und extrahierte die wäßrige
Phase dreimal mit CH₂Cl₂.

TEBA = Triethylbenzylammoniumchlorid

Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen.

Ausbeute: 52mg Rohprodukt

AGC: 43m CW, 140°C

Dibromprodukt S-159: 16,6 min. und 17,2 min.

Das Rohprodukt wurde nicht weiter untersucht, sondern sofort hydriert (s.Abschnitt 9.25)

9.25 (+)-S-Cyclohexylethanol (+)-S-160 ¹⁰³⁻¹⁰⁹

36mg des Rohproduktes aus der Dibromcarbenreaktion (s.Abschnitt 9.24) wurden in 6ml abs. THF gelöst, mit 100mg Pd/C-Katalysator (10% Pd) und 0,5ml (3,6mmol) abs. Et_3N versetzt und bei RT hydriert (4 atm).

Nach beendeter Reaktion wurde die Reaktionslösung in 20ml Ether aufgenommen und der Katalysator abfiltriert. Die Etherphase wurde nacheinander zweimal mit 2n-HCl-Lösung, einmal mit gesättigter NaCl-Lösung, einmal mit gesättigter NaHCO_3 , wieder mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet.

Das Lösungsmittel wurde bis auf ca. 100µl abdestilliert und die Reaktionslösung zur Camphansäureesterbildung eingesetzt.

AGC: 43m CW, 100°C

Alkohol (+)-S-160: 21,5 min.

9.25.1 (-)-Camphansäure-(S)-1-cyclohexylester 161^{87,114}

Die Darstellung erfolgte analog Abschnitt 9.6.1

Ansatz: 100µl Cyclohexylethanol (+)-S-160 (Rohlsig.)

1ml Pyridin

50mg (0,23mmol) (-)-Camphansäurechlorid

Die analytische gaschromatographische Untersuchung zeigte, daß nur (S)-Ester 161 entstanden war.

AGC: 25m CW, 190°C

(S)-Ester 161 : 42 min. (s.Abschnitt 9.27.1)

9.26 (+)-(S)-1-Cyclohexylethanol (+)-S-160¹⁰³⁻¹⁰⁹

Zu einer kräftig gerührten Mischung aus 160g Hefe, 50g Rohrzucker und 200ml H₂O tropfte man 3g (27,3mmol) Keton 162.

Die Reaktionsmischung ließ man 14 Tage bei 30°C rühren, wobei morgens und abends je 40g Hefe in 50ml Wasser und jeden dritten Tag 50g Rohrzucker in 100ml Wasser zugesetzt wurden. Der Verlauf der Reaktion wurde gaschromatographisch verfolgt und zeigte nach 14 Tagen ein Produktverhältnis von

Alkohol (+)-S-160 zu Keton 162 = 77:23.

Nach Wasserdampfdestillation wurde die wäßrige Phase 48h mit Ether extrahiert, über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel über eine 30cm Vigreux-Kolonne abdestilliert und der Rückstand kurzwegdestilliert. Alkohol (+)-S-160 wurde mit Hilfe der PGC isoliert.

Ausbeute: 587mg (31,1%)

AGC: 43m CW, 100°C

Keton 162: 10,4 min.

Alkohol (+)-S-160: 21,3 min.

PGC: 5,5m CW, 140°C, Trägergas: Helium

Keton 162 : 35 min.

Alkohol (+)-S-160: 65 min.

(IR- und ¹H-NMR-Spektrum s. Abschnitt 9.27)

$\alpha_D^{22} = +4,9^\circ \pm 0,01$ (Reinsubstanz) (Lit. (102) : $5,2^\circ$)

9.26.1 (-)-Camphansäure-(S)-1-cyclohexylethylester 161^{87,114)}

Die Darstellung erfolgte analog Abschnitt 9.6.1

Ansatz: 45mg (0,36mmol) Alkohol (+)-S-160

2ml Pyridin

101mg (0,47mmol) Camphansäurechlorid

Die analytische gaschromatographische Untersuchung zeigte, daß nur (S)-Ester entstanden war.

AGC: 25m CW, 190°C

(S)-Ester 161: 42 min. (s. Abschnitt 9.27.1)

9.27 (R,S)-1-Cyclohexylethanol 160

Die Darstellung erfolgte analog Abschnitt 9.4

Ansatz: 100mg (0,79mmol) Keton 162

36mg (0,95mmol) LiAlH₄

20ml abs. Ether

Ausbeute: 75,5mg (74,3%)

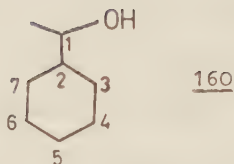
AGC: 43m CW, 100°C

Alkohol 160: 21,3 min.

IR.: (Film)

3650-3050, 3000, 2950, 2880, 1460, 1390, 1325, 1275, 1200,
1165, 1140, 1110, 1075, 950, 905, 885, 860, 850 cm⁻¹.

$^1\text{H-NMR.}$: (80 MHz; CDCl_3)



ppm	Integral	Form	J (Hz)	Zuordnung
3,42	1H	quin	6,4	1-H
1,93-1,52	6H	k	-	2-,3-,4-,5-,6-,7-H OH-Prot. 1-CH ₃
1,21-0,90	6H	k	-	
1,11	3H	d	6,4	

9.27.1 (-)-Camphansäure-(R,S)-1-cyclohexylethylester $\underline{161}$ ^{87,114}

Die Darstellung erfolgte analog Abschnitt 9.6.1

Ansatz: 10mg (0,078mmol) Alkohol 160

0,5ml abs. Pyridin

22mg (0,102mmol) Camphansäurechlorid in 1ml abs.
Pyridin

AGC: 25m CW, 190°C

(S)-Ester 161: 42 min. 50,2%

(R)-Ester 161: 45 min. 49,8%

10. Reaktionen zu Kapitel 5

10.1 3-Cyclopenten-1-yl-methylketontosylhydrazon 165

Es wurden 568mg (3,05mmol) p-Toluolsulfonylhydrazid in 1ml heißem abs. Methanol gelöst, mit 1 Tropfen methanolischer HCl-Lösung versetzt und 280mg (2,55mmol) Keton 158 hinzugegeben.

Die Reaktionslösung ließ man 12h bei RT rühren, frittete dann den ausgefallenen Niederschlag ab und kristallisierte aus Methanol um.

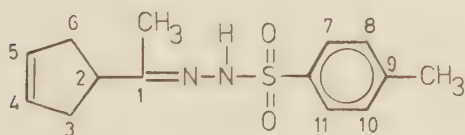
Ausbeute: 382mg (54%)

Smp.: 30°C

IR.: (KBr)

3600-3350, 3260, 3070, 2980, 2940, 2880, 2860, 1645, 1605, 1500, 1450, 1400, 1340, 1300, 1240, 1190, 1170, 1100, 1050, 930, 825, 810, 710, 680 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR.}$: (80 MHz; CDCl_3)



165

ppm	Integral	Form	J(Hz)	Zuordnung
7,82	2H	k	-	7-,11-H
7,29	2H	k	-	8-,10-H
5,63	2H	s	-	4-,5-H
3,11	1H	quin	8,0	2-H
2,52-2,34	8H	k	-	3-,6-H,N-H-Prot.
2,42		s	-	
1,74	3H	s	-	1-CH ₃

Elementaranalyse:		%C	%H	%N
C ₁₄ H ₁₈ N ₂ SO ₂	ber.:	60,41	6,52	10,06
278,37 g/mol	gef.:	60,22	6,41	10,16

10.2 Photolyse des Tosylhydrazons 165

Es wurden 250mg (0,90mmol) Tosylhydrazon 165 in 20ml 0,2n NaOH 1h unter Eiskühlung belichtet. Anschließend gab man 60ml Ether hinzu, sättigte mit NaCl, trennte die Etherphase ab und schüttelte die wäßrige Phase noch dreimal mit Ether aus. Die vereinigten Etherphasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel über eine 30cm Vigreux-Kolonne bis auf 1ml eingengt.

AGC: 127m Edenol, 100°C	%
Alkohol <u>147</u> : 26,3 min.	21
Alkohol <u>148</u> : 39,8 min.	79

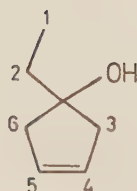
Der Alkohol 147 wurde zur Charakterisierung mit Hilfe der PGC abgetrennt.

PGC: 6m CW, 150°C
Alkohol <u>147</u> : 35 min.
Alkohol <u>148</u> : 57 min.

IR.: (CDCl₃)

3590, 3050, 2960, 2920, 2830, 1455, 1375, 1160, 1090, 920, 870 cm⁻¹.

$^1\text{H-NMR.}$: (80 MHz; CDCl_3)



147

ppm	Integral	Form	J (Hz)	Zuordnung
5,68	2H	s	-	4-,5-H
2,39	4H	s	-	3-,6-H
1,85-1,51	3H	k	-	2-,OH-Prot. (überlagert)
0,96	3H	t	7,0	1-H

10:3 2-(3-Cyclopenten-1-yl)acetaldehyd 168

880mg (3,19mmol) endo-Tosylhydrazon 166 und 430mg (1,56mmol) exo-Tosylhydrazon 167 wurden zu 100mg Ansätzen in 2ml 2n-NaOH 30 Minuten photolysiert. Man gab 5ml Ether hinzu, sättigte mit NaCl, trennte die Etherphase ab und schüttelte die wäßrige Phase noch fünfmal mit je 2ml Ether aus.

Die vereinigten Etherphasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel über eine 30cm Vigreux-Kolonne bis auf ca. 500 μl eingeeengt.

Der Aldehyd 168 wurde von den ebenfalls entstandenen Methoxyalkoholen mittels HPLC getrennt und das Lösungsmittel ebenfalls über eine 30cm Vigreux-Kolonne bis auf 100 μl eingeeengt. Aufgrund der geringen Ausbeute konnte der Aldehyd nicht näher charakterisiert werden.

AGC: 43m CW, 100°C

Aldehyd 168: 7,2 min.

HPLC: Laufmittel: Et_2O : Pentan = 7,5:2,5

Durchfluß : 12ml/min.

Aldehyd 168: 8,0 min.

10.4 2-(3-Cyclopenten-1-yl)acetaldehydtosylhydrazon 169

100µl der Aldehydlösung wurden mit 58mg (0,314mmol) p-Toluolsulfonylhydrazid analog Abschnitt 10.1 zur Reaktion gebracht.

Das anfallende zähflüssige Öl wurde mit Ether überschichtet und kräftig gerührt.

IR- und ^1H -NMR-Untersuchungen zeigten, daß es sich bei dem anfallenden kristallinen Rückstand um Tosylhydrazid handelte. Die Etherphase wurde abgetrennt und der Ether abgezogen. Mit Hilfe des IR- und ^1H -NMR-Spektrums konnte das Tosylhydrazon 169 nicht charakterisiert werden, da neben dem Tosylhydrazon noch Tosylhydrazid vorlag. Aufgrund der geringen Ausbeute wurde nicht umkristallisiert, sondern das Rohprodukt direkt zur Photolyse eingesetzt.

Ausbeute: 20mg (Rohprodukt)

10.5 Photolyse von 2-(3-Cyclopenten-1-yl)acetaldehydtosylhydrazon 169

Die Durchführung erfolgte analog Abschnitt 10.2

Ansatz: 20mg Tosylhydrazon 169 (Rohprodukt)

5ml 0,2n NaOH

Belichtungsdauer: 30 Minuten

AGC: 127m Edenol, 100°C

	<u>147</u>	<u>148</u>	unbek.	unbek.	unbek.
Ret.-Zeit (min.)	26,3	39,8	43,9	54,5	69,2
Prod.-Verh. (%)	4,4	12,6	23,2	22,6	37,3

11. Literaturverzeichnis

1. G.Wagner, Ber.Deut.Chem. Ges., 32, 2302 (1899)
2. H.Meerwein, K.v.Emster, Ber.Deut.Chem.Ges., 55, 2500, (1922)
3. S.Winstein, D.S. Trifan, JACS 71, 2953 (1949)
4. S.Winstein, D.S. Trifan, JACS 74, 1147, 1154 (1952)
5. H.C.Brown, Acc.Chem.Res. 16, 432, (1983)
6. H.C.Brown, Tetrahedron, 32, 179, (1976)
7. H.C.Brown, "The Nonclassical Ion Problem", Plenum Press, New York 1977
8. G.A.Olah, G.K.Surya Prakash, M.Saunders, Acc.Chem.Res., 16, 440 (1983)
9. G.K.Surya Prakash, M.Arvanaghi, F.A. Anet, JACS, 104 7105 (1982)
10. W.Kirmse, Chemie in unserer Zeit, 16, 197 (1982)
11. G.A. Olah, Angew.Chem., 85, 183 (1973)
12. C.S. Yannoni, V.Macho, JACS, 104, 7381 (1982)
13. G.A. Olah et al, JACS, 95, 8698 (1973)
14. M. Saunders, M.R.Kates, JACS, 105, 3571 (1983)
15. M. Saunders, M.R.Kates, JACS, 102, 6867 (1980)
16. M. Yoshimine, A.D. McLean, B.Liu, D.J.De Frees, J.S.Binkley, JACS, 105, 6185 (1983)
17. R.Raghavachari, R.C. Haddon, P.v.R.Schleyer, H.F. Schaefer, JACS, 105, 5915 (1983)
18. C.A. Grob, Angew.Chem., 94, 87 (1982)
19. C.A. Grob, Helv.Chim.Acta, 65, 2110, 2288 (1982)
20. C.A. Grob, Helv.Chim.Acta, 63, 928 (1980)
21. C.A. Grob, Acc.Chem.Res., 16, 426 (1983)
22. W. Kirmse, K.Banert, JACS, 104, 3766 (1982)
23. W. Kirmse, R. Siegfried, JACS, 105, 950 (1983)
24. W. Kirmse, R. Siegfried, Chem.Ber., 116, 1880 (1983)
25. W. Kirmse, K. Banert, H.-J. Wroblowsky, Chem.Ber., 116, 2474, 3591 (1983)
26. W. Kirmse, G. Arend, Chem.Ber., 105, 2738, 2746 (1972)
27. R. Siegfried, Chem.Ber., 107, 1472 (1974)
28. W. Kirmse, G. Arend, R. Siegfried, Angew.Chem., 82 147 (1970)

29. G.A. Olah, G.Liang, S.P. Jindal, JACS, 98, 2508 (1976)
30. G.Seybold, P.Vogel, M. Saunders, K.B. Wiberg, JACS, 95, 2045 (1973)
31. M. Saunders, M.R.Kates, K.B. Wiberg, W. Pratt, JACS, 99, 8072 (1977)
32. P.v.R. Schleyer, K.Laidig, K.B.Wiberg, M.Saunders, M. Schindler, JACS, 110, 300 (1988)
33. M.J. Dewar, R.C. Haddon, A. Kormornicki, G.Rzepa, JACS, 99, 377 (1977)
34. W. Kirmse, V. Zellmer, B. Goer, JACS, 108, 4912 (1986)
35. V. Zellmer, Dissertation Bochum 1984
36. B. Goer, Dissertation Bochum 1987
37. J.R. Wesener, H. Günther, JACS, 107, 1537 (1985)
38. D.Whittaker, J.R.Salmon, J.Chem.Soc.B (1971) 1249
39. D.Whittaker, H.Indyk, J.Chem.Soc. Perkin II (1974) 313
40. D.Whittaker, C.M.Williams, J.Chem.Soc. B (1971) 668,672
41. J.Meinwald, P.G.Gassmann, JACS, 85, 57 (1963)
42. J.Meinwald, P.G.Gassmann, J.J.Hurst, 84, 3722 (1962)
43. J. Meinwald, J.C. Shelton, G.L.Buchmann, A.Courtin, JOC, 33, 99 (1968)
44. C.A. Grob, Angew.Chem., 81, 543 (1969)
45. C.A. Grob, P.W. Schiess, Angew.Chem., 79, 1 (1967)
46. C.A. Grob, H.P.Fischer, W.Raudenbusch, J.Zergenyi, Helv.Chim.Acta, 47, 1003 (1964)
47. C.A. Grob, H.P. Fischer, E. Renk, Helv.Chim.Acta, 45, 2539 (1962)
48. C.A. Grob, M. Bolleter, W. Kunz, Angew.Chem., 92, 734 (1980)
49. C.A.Grob, Angew.Chem., 88, 621 (1976)
50. C.A. Grob, W.Fischer, Helv.Chim.Acta, 61, 1588 (1978)
51. J. Meinwald, P. Gassmann, JACS, 82, 5445 (1960)
52. K. Lanfermann, Dissertation Bochum 1979
53. R.A. Sneen, N.P. Matheny, JACS, 86, 5503 (1964)
54. Th.W. Gibson, W.F. Ermann, JACS, 91, 4771 (1969)
55. H. Gopal, T. Adams, R.M. Moriarty, Tetrahedron, 28, 4259 (1971)

56. H.C.Brown, S.Krishnamurthy, R.A. Colemann, JACS, 94, 1750 (1972)
57. H.C.Brown, S.Krishnamurthy, JOC, 44, 3678 (1979)
58. H.C.Brown, R.F. McFarlin, JACS, 80, 5372 (1958)
59. A.J.Baretta, C.W.Jefford, B.Waegell, Bull.Soc.Chim.Fr. 3985 (1970)
60. O.R. Rodig, R.J. Sysko, JOC, 36, 2324 (1971)
61. W.Carruthers, "Some modern methods of organic synthesis" second Edition, p.243, Cambridge University Press
62. E.J. Corey, A. Venkateswarlu, JACS, 94, 6190 (1972)
63. W.E.Krüger, J.R.Maloney, JOC, 38, 4208 (1973)
64. E.J. Corey, J.L. Gras, P. Ulrich, Tetrahedron Letters, 53, 809 (1976)
65. R. Beier, B.P. Mundy, Synthetic Communnications, 9, 271 (1979)
66. A.C. Ott, M.F. Murray, R.L. Pederson, JACS, 74, 1240 (1952)
67. W.E. Parham, E.L. Anderson, JACS, 70, 4187 (1948)
68. W.G. Dauben, H.L. Bradlow, JACS, 74, 559 (1952)
69. G.F. Woods, D.N. Kramer, JACS, 69, 2246 (1947)
70. D.N. Robertson, JOC, 25, 931 (1960)
71. W. Kirmse, M. Hartmann, R. Siegfried, H.-J. Wroblowsky, B. Zang, V. Zellmer, Chem.Ber., 114, 1793 (1981)
72. R. Siegfried, Tetrahedron Letters, 52, 4672 (1975)
73. S. Kopannia, Diplomarbeit 1976
74. D. Whittaker, H. Indyk, J.Chem.Soc. Perkin II, (1974) 646
75. S. Winstein, E.C. Friedrich, JACS, 86, 2721 (1964)
76. W. Kirmse, S. Brandt, Chem.Ber., 117, 2510 (1984)
77. S. Brandt, Dissertation Bochum 1982
78. T.W. Gibson, W.F. Ermann, JOC, 37, 1148 (1972)
79. W. Kirmse, K.H. Kampmann, Dissertation Bochum 1978
80. W. Kirmse, K.H. Kampmann, V.Zellmer, Chem.Ber., 120, 1301 (1987)
81. J. Streu, Dissertation Bochum 1984
82. C.J. Sih, C.S. Chen, Angew. Chem., 96, 556 (1984)

83. D. Seebach, M.A. Sutter, R.H. Weber, M.F. Züger, Org.Synth. Vol. 63, 1
84. Nachr.Chem.Techn.Lab., 34 (8), 782 (1986)
85. M.J. Dawson et al, J.Chem.Soc. Perkin Trans.I, (1983) 2119
86. R.P. Lanzilotta, D.G. Bradley, C.C. Beard, Applied Microbiology, 29, 427 (1975)
87. D. Brosch, Diplomarbeit 1987
88. A.Maerker, R. Geuß, Chem.Ber., 106, 773 (1973)
89. D. Mönch, Dissertation Bochum 1986
90. G.H. Schmid, A.W. Wolkoff, JOC, 32, 254 (1967)
91. K.C. Murdock, R.G. Angier, JOC, 27, 2395 (1962)
92. U. Mrotzeck, Dissertation Bochum 1986
93. J. Meinwald, A. Lewis, P.G. Gassmann, JACS, 84, 977 (1962)
94. C.Ouannes, Bull.Soc.Chim.Fr., 772 (1964)
95. G.M. Rubottom, JOC, 48, 1551 (1983)
96. Org. Reactions, Vol. 18, 1-97
97. W. Kraus, G. Klein, H. Sadlo, W. Rothenwöhrer, Synthesis, 485 (1972)
98. E.V. Dehmlow, J. Schönefeld, Ann., 744, 46 (1971)
99. M. Makosza, M. Fedorynski, Synth.Comm., 3, 305 (1973)
100. M. Makosza, M. Wawrzyniewicz, Tetrahedron Letters, 53, 4659 (1969)
101. W.E. Keller, "Compendium of Phase-Transfer Reactions and Related Synthetic Methods", Fluka AG
102. M. Bucciarelli, A. Forni, I. Moretti, G. Torre, Synthesis, 897 (1983)
103. P.A. Levene, A. Harris, J.Biol.Chem., 113, 55 (1936)
104. S. Terashima, N. Tanno, K. Koya, Chem.Lett., 981 (1980)
105. A. Domleo, J. Kenyon, J.Chem.Soc., 128, 1841 (1926)
106. A. Mori, J. Fujiwara, K. Maruoka, H. Yamamoto, J.Organomet.Chem., 285, 83 (1985)
107. J.A. Dale, D.L. Dull, H.S. Mosher, JOC, 34, 2543 (1969)
108. J.M. Hawkins, K.B. Sharpless, JOC, 49, 3862 (1984)
109. K. Mislow, JACS, 73, 3954 (1951)

- 110. K. Freudenberg, *Ann.*, 501, 199 (1933)
- 111. J.A. Dale, H.S. Mosher, *JACS*, 95, 512 (1973)
- 112. C.C. Lee, E.W.C. Wong, *Tetrahedron*, 21, 539 (1965)
- 113. W. Kirmse, J. Knist, H.J. Ratajczak, *Chem.Ber.*,
109, 2296 (1976)
- 114. J. Jurczak, A. Konowal, Z. Krawczyk, *Synthesis*,
258 (1977)

Herrn Dr. R. Siegfried danke ich für die wertvolle Hilfe bei den HPLC- und LPLC-Trennungen, sowie zahlreichen Diskussionen.

Herrn Dr. F. Scheidt und Herrn H. Raskopf danke ich für stetige Hilfe bei gaschromatographischen Problemen.

Herrn Dr. W. Dietrich und Mitarbeitern danke ich für die Aufnahme der NMR-Spektren.

Frau G. Diehr danke ich für die Hilfe bei der Reinigung der Laborgeräte.

Meiner Schwester Sigrid, meiner Mutter und meiner Frau Andrea danke ich für das Abschreiben meiner Arbeit ins Reine.

Außerdem gilt mein besonderer Dank allen ehemaligen und jetzigen Mitarbeitern, die mich auf irgendeine Art und Weise unterstützten und zu einer angenehmen Arbeitsatmosphäre beitrugen.

LEBENS LAUF

Name: Klaus Zander

Geboren: 05. März 1959 in Essen

Eltern: Werner Hinzen
Hannelore Zander geb. Winkelmann

Familienstand: verheiratet

Schul Ausbildung: April 1965-Juni 1969
Hauptschule a.d. Schloßwiese in Essen

September 1969-Juni 1975
Realschule Altendorf in Essen
mittlere Reife 30.6.1975

September 1975-Juni 1978
Städt. Aufbaugymnasium in Essen
Abitur 12.Juni 1978

Wehrdienst: Juli 1978-September 1979

Chemie-Studium: Ruhr-Universität Bochum
Immatrikulation: 23.August 1979
Vordiplom: 8.April 1982
Diplom: 23.September 1985
wiss. Hilfskraft seit November 1985
wiss. Mitarbeiter seit Januar 1988

